

■ 8-004-B-50

# Pénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases

D. Lebrun, M. Bonnet, A. Limelette, C. de Champs

*Les pénicillines sont des bêtalactamines possédant un spectre d'activité large qui comprend les bactéries aérobies strictes, aéroanaérobies et anaérobies, à Gram négatif et à Gram positif. Elles sont inactives sur les bactéries à développement intracellulaire strict et sur celles qui sont dépourvues de peptidoglycane. La pénicilline a été un des premiers antibiotiques à avoir été utilisés. Leur utilisation large et ancienne a contribué à la sélection de bactéries qui ont développé des mécanismes de résistance. Parmi ceux-ci, on trouve des bêtalactamases pour lesquelles on dispose d'inhibiteurs, tous n'étant pas utilisables en thérapeutique. Les pénicillines ont un large espace de diffusion dans l'organisme, elles présentent peu de toxicité. L'absorption des pénicillines administrées par voie orale est variable selon les molécules. La pénicilline G, la méticilline et les pénicillines anti-*Pseudomonas *sont faiblement absorbées. Les effets indésirables sont essentiellement les réactions d'hypersensibilité. Les bêtalactamines sont plutôt des antibiotiques temps-dépendants, c'est-à-dire que l'efficacité de l'antibiotique dépend de la durée pendant laquelle la concentration de l'antibiotique dans le sérum est supérieure à la concentration minimale d'inhibition. Ces données sont importantes pour les modalités de l'administration de l'antibiotique. Les inhibiteurs de bêtalactamases les plus connus et les plus anciens ont été des inhibiteurs de bêtalactamases de classe A nommées pénicillinases. Il s'agissait en particulier de l'acide clavulanique, du sulbactam et du tazobactam. Pendant longtemps, il n'y a pas eu de molécules disponibles en thérapeutique pour inhiber les céphalosporinases. Depuis, certains inhibiteurs ayant un spectre d'inhibition plus large que celui de l'acide clavulanique ont vu le jour ; il s'agit notamment de l'avibactam. D'autres molécules sont à l'étude. Elles pourraient donner un regain d'intérêt aux bêtalactamines, les bêtalactamases étant les mécanismes majeurs de résistance aux pénicillines chez les entérobactéries et* Pseudomonas aeruginosa.



**Mots-clés :** Antibiotiques ; Bactéries ; Pénicillines ; Résistance bactérienne ; Infection ; Antibioprophylaxie

*Plan*



## ■ Introduction

Les pénicillines sont maintenant des molécules anciennes dont l'activité a été découverte par Fleming en 1928, lorsqu'il a mis en évidence l'activité antibactérienne de *Penicillinum notatum*. La pénicilline G a été utilisée chez la souris, puis chez l'homme à partir de 1941 [1]. Des résistances ont été rapidement mises en évidence, notamment dans des endocardites à *Staphylococcus albus*



Volume 14 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(16)67712-8

*(Staphylococcus epidermidis)* en 1946 [2]. Ayant peu d'effets secondaires, diffusant bien dans l'organisme, elles sont recommandées dans le traitement empirique et documenté de nombreuses infections. Leur spectre d'activité a été restreint par la fréquence croissante de résistances aux bêtalactamines, en particulier la production de bêtalactamases par les bacilles à Gram négatif. Ce spectre peut être partiellement récupéré par leur association à un inhibiteur de bêtalactamase. L'acide clavulanique et le sulbactam ont été parmi les premiers à être utilisés. D'autres comme l'avibactam sont apparus récemment, d'autres encore sont en cours de développement. L'objectif de cette revue est de présenter les principales propriétés des pénicillines, leurs indications, les mécanismes et l'épidémiologie de la résistance.

## ■ Structure chimique et classification des bêtalactamines

Les pénicillines sont constituées d'une fonction bêtalactame associée à un cycle thiazolidine, pour former l'acide 6-amino-pénicillanique (6-APA), noyau commun (squelette) des pénicillines (noyau dihydrothiazine) (Fig. 1). Les radicaux greffés sur ce noyau en C6 déterminent les propriétés particulières (stabilité, pharmacocinétique, spectre, activité bactérienne et résistance) des différents produits. Elles appartiennent à la classe des pénames. Les autres bêtalactamines, qui ne sont pas traitées ici, comportent également ce cycle bêtalactame. Pour les monobactames, il n'est pas accolé à un autre cycle. Les carbapénèmes sont formés par le remplacement du soufre par un atome de carbone sur l'acide 6-amino-pénicillanique. Les céphèmes diffèrent des pénicillines par l'association du cycle bêtalactame à un cycle dihydrothiazine et constituent la classe des céphalosporines.

### Pénicillines

Les pénicillines sont classées en différents sous-groupes structuraux corrélés à leur spectre d'activité. Actuellement, les pénicillines commercialisées peuvent être classées en six des groupes définis par A. Bryskier : les phénoxypénicillines et analogues de la pénicilline G (groupe I), les pénicillines du groupe M avec la méticilline et les isoxazoylpénicillines (groupe II), les aminopénicillines (groupe IIIA), les acyluréidopénicillines (groupe IIIB), les carboxypénicillines et alpha-sulfo-pénicillines (groupe IV), les 6-α-pénicillines (groupe V) et les amidinopénicillines (groupe VI).

#### Groupe I : pénicilline G et dérivés (Fig. 1)

La substance produite naturellement est un mélange de plusieurs molécules, la plus active étant la pénicilline G. Cette dernière comporte un groupement acétamidobenzyl (benzylpénicilline) sur le carbone en position 6 du cycle azétidinone. Instable en milieu acide, elle ne peut pas être utilisée par voie orale [3].

La phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V) dérive de la précédente par l'introduction d'un atome d'oxygène dans la chaîne latérale située sur le carbone 6. Cela lui confère une meilleure stabilité et permet l'absorption par voie orale [3].

#### Groupe II : pénicillines du groupe M (Fig. 1)

Elles se caractérisent par leur stabilité à l'hydrolyse par la pénicillinase de *Staphylococcus aureus*, due à la chaîne latérale isoxasolyle. Cette chaîne crée un encombrement stérique, rendant l'antibiotique moins accessible au site actif des pénicillinases de *S. aureus*.

La première molécule apparue dans ce groupe a été la méticilline. Elle diffère de la pénicilline G par la substitution en 2′ et 6′ du cycle benzénique par des groupements méthoxy, entraînant un encombrement stérique autour de la liaison amide [3].

Le deuxième sous-groupe de molécules comporte un pentacycle isoxazole en *ortho* du cycle benzénique. L'oxacilline est formée par la présence d'un groupement méthyle en 5′ du pentacycle isoxazole qui augmente sa stabilité à l'hydrolyse par la pénicillinase de *S. aureus* [3].

La cloxacilline dérive de l'oxacilline par l'introduction d'un atome de chlore en position 2′ sur le cycle benzénique. L'inconvénient des pénicillines de ce sous-groupe reste son spectre étroit (sa seule cible demeure les staphylocoques producteurs de bêtalactamases).

S'agissant de la relation structure-activité, les pénicillinases de *S. aureus* possède un spectre étroit et une spécificité de substrat. L'augmentation de l'encombrement stérique de la molécule diminue l'hydrolyse par les pénicillinases de *S. aureus*. L'oxacilline a une action inhibitrice des bêtalactamases. Cependant, ces modifications structurales entraînent une diminution de l'activité antibactérienne.

#### Groupe III : pénicillines du groupe A (Fig. 1)

Les pénicillines du groupe A dérivent de la benzylpénicilline par l'ajout d'une fonction amine ($NH_2$) sur le carbone de la chaîne latérale en position 6. L'ampicilline est la D(-)alpha-benzylpénicilline. Cette modification permet aux pénicillines A d'avoir une meilleure stabilité en milieu acide et permet

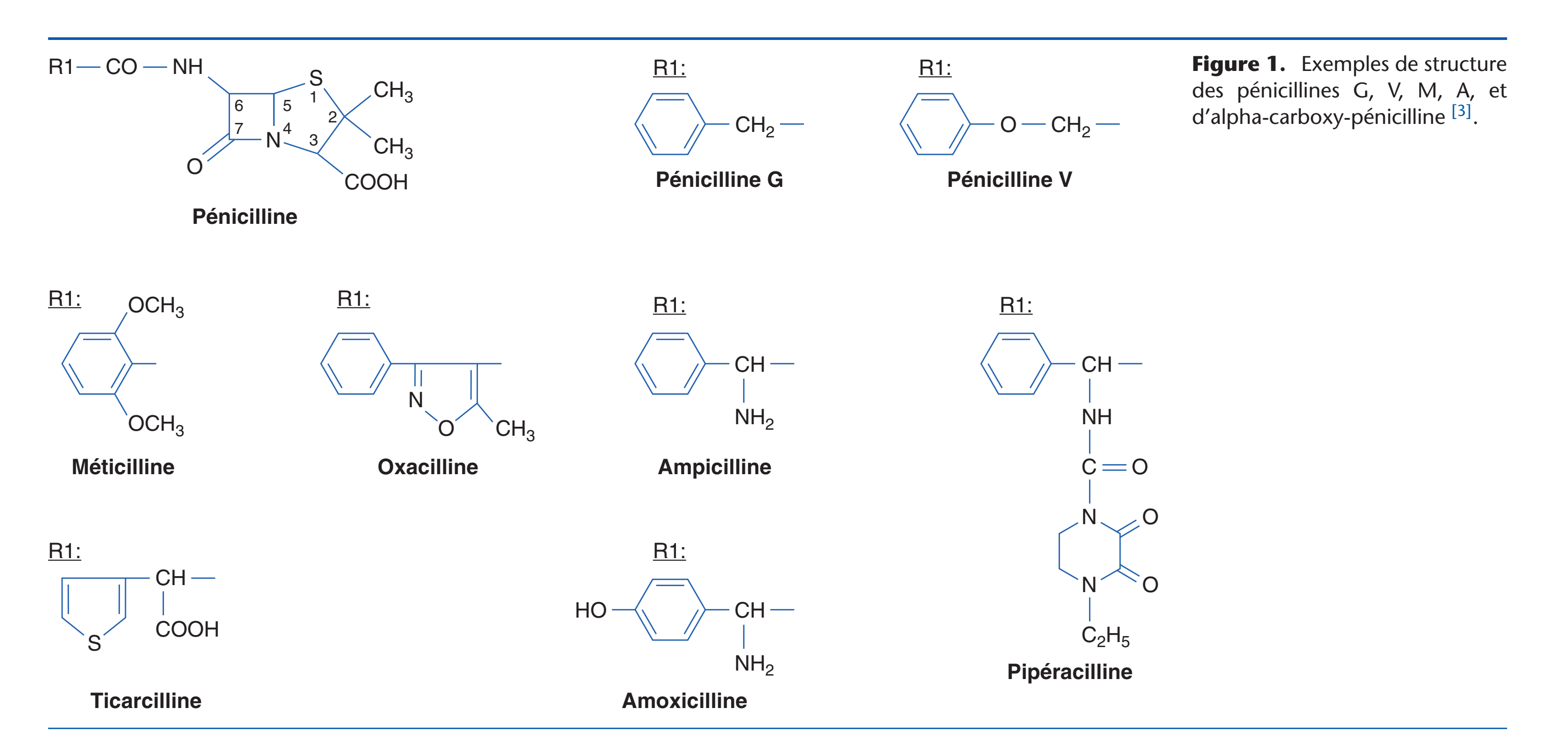



**Figure 1.** Exemples de structure des pénicillines G, V, M, A, et d'alpha-carboxy-pénicilline [3].

**Figure 2.** Structure de la témocilline, du mécillinam et du pivmécillinam [3].

d'agrandir leur spectre à de nombreux bacilles à Gram négatif. L'amoxicilline diffère de l'ampicilline par la présence d'un groupement hydroxyle en position para du cycle benzène de la chaîne latérale. Cela ne modifie pas le spectre antibactérien mais améliore les propriétés pharmacocinétiques de la molécule.

Les N-acyl-pénicillines comprennent différents dérivés de la pénicilline dont les uréidopénicillines. Ils se caractérisent par l'introduction d'un groupement carbamoyle pipérazinyle sur le radical aminé de l'ampicilline. La présence de groupement oxo sur le noyau pipérazine et leur position peuvent modifier l'activité antibactérienne. Le noyau 2′, 3′ dioxopipérazine a la meilleure activité antibactérienne. Il s'agit de la pipéracilline.

### Groupe IV : alpha-carboxy-pénicillines (Fig. 1)

La présence d'une fonction acide telle qu'un groupement carboxylique sur le carbone en position alpha de la chaîne latérale de la benzylpénicilline augmente l'activité sur les bacilles à Gram négatif mais la diminue sur les bactéries à Gram positif.

Le noyau phényl présent dans les pénicillines décrites plus haut est remplacé dans la ticarcilline par un noyau thyényle augmentant son activité sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa*.

### Groupe V : 6-alpha-pénicillines (Fig. 2)

Les dérivés 6-alpha-méthoxy-pénicilline sont de meilleurs inhibiteurs de la transpeptidase que d'autres pénicillines, et en particulier que la pénicilline G. La témocilline (TEM) est la 6-alpha-méthoxy-ticarcilline.

### Groupe VI : amidinopénicillines (Fig. 2)

Ces molécules possèdent un noyau péname. Elles se différencient des pénicillines par une liaison amide en position 6. Le mécillinam se caractérise par un noyau azépime fixé sur la liaison amide. Le pivmécillinam est un ester du mécillinam comportant un groupement pivaloyloxyméthyle.

## Inhibiteurs de bêtalactamase (Fig. 3)

Les premiers inhibiteurs utilisés en thérapeutique ont été des dérivés des pénicillines. Depuis 2012, des essais cliniques utilisant des inhibiteurs d'une autre classe ont été rapportés [4, 5].

### Inhibiteurs dérivés du noyau péname

Les bêtalactamines à activité antibiotique comme l'imipénème, l'aztréonam, le moxalactam et la céfoxitine ont une action inhibitrice de certaines bêtalactamases. Mais les molécules utilisées en thérapeutique pour leur action inhibitrice sont l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam.

**Figure 3.** Exemples de structure d'inhibiteurs de bêtalactamases [4].

L'acide clavulanique est un oxapéname (clavame) qui dérive du noyau péname par substitution du souffre en position 1 par un oxygène. Le sulbactam et le tazobactam sont des pénames sulphones. Ils se distinguent des pénames par deux atomes d'oxygène fixés à l'atome de soufre en position 1 de l'acide pénicillanique (groupement $SO_2$).

### Inhibiteurs n'appartenant pas à la classe des bêtalactamines

Les diazabicyclooctanes (DBO), classe d'inhibiteurs, sont des molécules comprenant un bicycle ponté et un groupement amide. L'avibactam est un diazabicyclo [3.2.1] octanone ponté ([2S,5R]-7-Oxo-6-[sulfooxy]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide). Le rélébactam dérive de l'avibactam par un cycle pipéridine sur la chaîne carboxamide en 2 ([(2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo(3.2.1)octan-6-yl] hydrogen sulfate).

# ■ Mécanisme d'action

## Action antibiotique

Les pénicillines se fixent par une liaison covalente aux protéines liant la pénicilline (PLP). Ces protéines (glycosyltransférase, transpeptidase et carboxypeptidase) interviennent dans la dernière

étape de synthèse du peptidoglycane, élément indispensable de la paroi de nombreuses bactéries. L'inhibition de ces enzymes par les pénicillines entraîne la mort de la bactérie au peptidoglycane incomplet, par autolyse. La nature et le nombre des PLP varient selon les espèces bactériennes. Cela a également une influence sur le spectre d'activité des pénicillines. Elles sont inactives sur les bactéries sans peptidoglycane comme les mycoplasmes. De plus, elles ne pénètrent pas la membrane cytoplasmique, expliquant leur inefficacité sur les bactéries intracellulaires.

## Action inhibitrice des bêtalactamases

Les inhibiteurs peuvent être classés en deux groupes, les inhibiteurs irréversibles et les inhibiteurs compétitifs. Dans le premier groupe, les molécules utilisées en thérapeutique sont l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam. Dans le deuxième groupe se trouvent des bêtalactamines à activité antibiotique comme l'imipénème, l'aztréonam, le moxalactam et la céfoxitine, et des molécules de la classe des diazabicyclooctanes utilisées uniquement comme inhibiteurs.

L'acide clavulanique et les pénames sulfones sont des inhibiteurs irréversibles de la bêtalactamase ou substrat suicide. Ils se lient avec une affinité élevée à la bêtalactamase, empêchant la fixation de la bêtalactamine active. La réaction peut se dérouler selon trois voies aboutissant à la destruction de l'inhibiteur. Cependant, dans deux d'entre elles, l'enzyme est inactivée soit par formation d'un complexe réversible enzyme-inhibiteur (tautomérisation), soit par inactivation irréversible de l'enzyme (par transimination) [6].

Les antibiotiques à activité inhibitrice des bêtalactamases, par compétition, se lient avec une forte affinité à l'enzyme qui se trouve bloquée par une réaction d'hydrolyse très lente [7].

Dans le cas de l'avibactam, la réaction semble réversible [8].

# ■ Mécanisme de résistance aux pénicillines

Quatre types de mécanismes de résistance aux antibiotiques peuvent être impliqués pour les pénicillines. Il s'agit donc de résistance par inactivation de l'antibiotique, modification de cible, imperméabilité et efflux.

## Inactivation de l'antibiotique

Les enzymes impliquées dans l'inactivation des pénicillines sont au sens strict des pénicillinases mais, en fait, l'ensemble des bêtalactamases peuvent avoir une action sur les pénicillines.

Différents types de classification ont été utilisés pour les bêtalactamases. La principale est la classification structurale d'Ambler, intéressante pour sa simplicité, qui concorde assez bien avec les classifications fonctionnelles comme celle de K. Bush et G. Jacoby [9–12].

La classification d'Ambler comporte quatre classes :

- classe A : les bêtalactamases de classe A sont pour la plupart des pénicillinases au sens strict. Inhibées par différents inhibiteurs, elles peuvent être différenciées des bêtalactamases des autres classes par leur inhibition par des dérivés des pénames (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam). Cette classe comprend :
  - les pénicillinases des coques à Gram positif, très fréquentes chez *S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative, très rares en France chez *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Elles sont codées par le gène *blaZ* et sont sensibles à l'acide clavulanique, au sulbactam et au tazobactam [13] ;
  - les pénicillinases observées classiquement chez les bacilles à Gram négatif, comme celles de type TEM et SHV dont les gènes peuvent être plasmidiques ou chromosomiques. ROB-1 a été décrit chez environ 10 % des souches d'*Haemophilus influenzae* [14]. Dans cette espèce, la présence de TEM-1 ou ROB-1 inactive l'amoxicilline et la pipéracilline. Plusieurs enzymes de type TEM ont également été rapportées chez *Neisseria gonorrhoeae* [15] ;
  - les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) ont deux origines : d'une part issues de pénicillinases de type TEM ou SHV dont les gènes mutés ont donné des enzymes à spectre étendu aux céphalosporines de troisième génération ; d'autre part issues de gènes chromosomiques présents naturellement dans d'autres espèces comme des CTX-M issues de *Kluyvera* spp. [16] ;
  - les pénicillinases résistantes aux inhibiteurs : le spectre des pénicillinases de type TEM ou SHV peut évoluer par mutation vers des enzymes résistantes à l'inhibition par l'acide clavulanique. Ces enzymes ont été appelées TRI (TEM résistante aux inhibiteurs). Ces mutations ont parfois entraîné une diminution de leur spectre (perte d'action sur la céfalotine par exemple). Ce n'est pas le cas pour les mutants complexes. Ce sont des bêtalactamases à spectre plus restreint que les BLSE, dont l'inhibition par les inhibiteurs est aussi diminuée [17] ;
  - les carbapénémases de classe A (KPC, IMI, SME, SFC, GES) qui hydrolysent également les pénicillines [18, 19] ;
- classe B : ce sont des métalloenzymes qui confèrent d'emblée une résistance aux carbapénèmes mais également à un certain nombre de céphalosporines de troisième génération et de pénicillines. Sur le plan structural, ces enzymes diffèrent des enzymes des trois autres classes par leur site actif qui comprend un ion zinc. Elles sont inhibées par des chélateurs d'ions tels que l'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique), l'acide dipicolinique. Elles hydrolysent pratiquement toutes les bêtalactamines sauf le monobactam ;
- classe C : elles correspondent aux céphalosporinases. Des classifications fonctionnelles avaient été établies initialement sur le taux d'hydrolyse relatif de la molécule testée par rapport à la benzylpénicilline et la céphaloridine. Les céphalosporinases ont un taux d'hydrolyse de la céphaloridine supérieur de 30 % à celui de la benzylpénicilline [19]. Les céphalosporinases ont la caractéristique de ne pas être inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam ou le sulbactam. Selon les espèces, elles hydrolysent naturellement les céphalosporines de première génération et dans certaines espèces de deuxième génération parfois plus le céfuroxime que la céfoxitine ou inversement. Des mutations peuvent survenir soit dans le gène de structure, soit dans les gènes régulateurs de ces enzymes. Dans ce cas, non seulement leur spectre s'élargit dans la classe des céphalosporines atteignant les céphalosporines de troisième génération, puis les céphalosporines à spectre étendu, comme le cefpirome, mais aussi dans la classe des pénicillines touchant également la ticarcilline et la pipéracilline ;
- classe D : elle inclut les oxacillinases qui ont la propriété d'avoir un taux d'hydrolyse de la cloxacilline ou de l'oxacilline supérieur de 50 % à celui de la benzylpénicilline. Il en existe une grande variété. Beaucoup ont un spectre relativement étroit analogue à celui des pénicillinases de type TEM résistantes aux inhibiteurs. Pour d'autres, le spectre s'étend aux céphalosporinases à spectre étendu, d'autres hydrolysent les carbapénèmes. Toutes ces enzymes touchent les pénicillines. Elles sont en général résistantes aux bêtalactamines inhibitrices des enzymes de classe A. Cependant, cette propriété est variable selon les enzymes. OXA-18 et OXA-45 sont inhibées par l'acide clavulanique et confèrent un phénotype de résistance similaire à celui des BLSE de classe A [20, 21].

## Résistance aux pénicillines par modification de la cible

Il s'agit d'une modification des protéines liant la pénicilline (PLP), enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. Ce type de résistance est un mécanisme majeur chez les staphylocoques et les pneumocoques. Il intervient également dans certains genres comme *Neisseria*. Les PLP sont en nombre variable selon les espèces. Les PLP sont classées selon leur structure en PLP monomodulaires ou multimodulaires [22]. Les PLP multimodulaires sont divisées en PLP de classe A et de classe B. Mais la dénomination usuelle varie selon les espèces et ne tient pas compte de cette classification structurale.

Chez *S. aureus*, il existe quatre PLP naturelles, PLP1, PLP2, PLP3, PLP4. La survenue de mutations au sein de PLP préexistantes est un mécanisme de résistance rare chez *S. aureus*. Ce sont des souches dites MODSA pour *modified* PLP *S. aureus* (entraîne une diminution de l'affinité des PLP1 et PLP2 à l'oxacilline). Le niveau de résistance conféré est en général de bas niveau [23].

Le mécanisme majeur de résistance chez *S. aureus* est l'acquisition d'un gène codant une PLP2a exogène. Son expression est variable, régulée par différents gènes de régulation et des gènes accessoires [24]. La présence de cette PLP2a entraîne une résistance à toutes les pénicillines actuellement connues ainsi qu'aux carbapénèmes.

Chez les pneumocoques, les PLP impliquées sont PLP1a, 2x, 2a et 2b [25]. L'introduction de mutations dans les gènes de PLP se fait par transformation et recombinaison inter- ou intraspécifique. Ainsi, contrairement au cas de *S. aureus*, la résistance à une des molécules de pénicilline ne permet pas de prédire les niveaux de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les autres molécules. Cela justifie la réalisation de CMI avant le traitement des infections graves par des bêtalactamines [26].

Chez *E. faecalis* et *E. faecium*, une PLP5 (classe B1) a naturellement une faible affinité pour la pénicilline G. [27, 28]. Cette baisse d'affinité, plus marquée chez ce dernier, est responsable d'augmentation des valeurs de CMI d'un facteur de 10 à 100 des pénicillines G, aminopénicillines et uréidopénicillines, carboxypénicillines et imipénème par rapport aux streptocoques. Elle est en cause dans la résistance de haut niveau aux céphalosporines, à l'oxacilline et au monobactam [29].

La modification des PLP peut également être observée chez certaines bactéries à Gram négatif. Des souches de *Proteus mirabilis* résistantes à l'imipénème et au mécillinam ont été observées à la suite d'une perte d'affinité de la PLP2 et à la diminution de la quantité de la PLP1a [30].

Chez *H. influenzae*, une sensibilité diminuée aux pénicillines peut être liée à une modification des PLP3 et 3B [31].

Dans certaines espèces de *Neisseria*, des mutations dans le gène *penA* qui code la PLP2 entraîne une diminution d'affinité de cette transpeptidase pour la pénicilline G. Ces mutations peuvent survenir spontanément mais également être transmises horizontalement. Comme pour les pneumocoques, les CMI obtenues pour les différentes molécules de bêtalactamines doivent être mesurées et ne sont pas déductibles l'une de l'autre [32]. Pour *Neisseria meningitidis*, la CMI de 0,125 mg/l a été retenue comme valeur-seuil de sensibilité diminuée sur la base des altérations de séquence du gène *penA* [33].

### Résistance par imperméabilité

La présence de lipopolysaccharides chez les bacilles à Gram négatif, et en particulier chez les entérobactéries, explique la résistance naturelle aux antibiotiques hydrophobes comme les pénicillines G, V et M [34].

Les porines permettent des échanges par diffusion passive de nutriments et d'autres substances entre le périplasme et le milieu extérieur, et la pénétration des bêtalactamines. Le rôle des porines dépend des caractères physicochimiques des antibiotiques, les molécules mono- (azlocilline, pipéracilline) ou dianionique (carbénicilline) ayant moins d'interaction avec la porine OmpF que les molécules zwitterionique (ampicilline) [35]. La perte de porines peut expliquer une augmentation des concentrations minimales inhibitrices de l'ampicilline et de la pipéracilline [36–38].

### Efflux

Les systèmes d'efflux sont composés de trois composants chez les bacilles à Gram négatif : une pompe transmembranaire, une protéine périplasmique de jonction et une protéine de membrane externe. Chez les bactéries à Gram positif, le système d'efflux n'est composé que de la pompe [39].

Chez *H. influenzae*, une résistance par efflux dû à une pompe de type AcrAB confère une résistance à l'ampicilline en association à une modification de la PLP3 [40].

## ■ Microbiologie : spectre antibactérien (Tableaux 1 à 5)

Les pénicillines sont bactéricides. Elles n'ont pas d'activité sur les bactéries dépourvues de peptidoglycane comme les mycoplasmes, sur certaines bactéries à développement intracellulaire strict ou facultatif comme les *Chlamydiaceae, Rickettsiae, Legionella* sp., *Brucella* sp., *Francisella tularensis* et, pour des raisons d'imperméabilité membranaire, les mycobactéries.

Bien que certaines molécules soient actives à la fois sur les Gram positif et négatif, elles peuvent être classées en fonction de leur activité sur chacun de ces groupes de bactéries en considérant leur phénotype naturel.

**Tableau 1.**
Spectre naturel d'activité antibactérienne des pénicillines sur les entérobactéries (d'après [3, 26, 41, 42]).

| Espèces | PEN | OXA | AMX | PIP | TIC | TEM | MEC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Entérobactéries* | | | | | | | |
| – *Escherichia coli* | R | R | S | S | S | S | S |
| – *Proteus mirabilis* | R | R | S | S | S | S | R |
| – *Shigella* spp. | R | R | S | S | S | S | S |
| – *Salmonella* spp. | R | R | S | S | S | S | S |
| – *Klebsiella* spp. | R | R | R | I/R [a] | R | S | S |
| – *Citrobacter koseri* | R | R | R | I/R [a] | R | S | S |
| – *Citrobacter freundii* | R | R | R | S | S | S | S |
| – *Enterobacter aerogenes* | R | R | R | S | S | S | S |
| – *Enterobacter cloacae* | R | R | R | S | S | S | S |
| – *Serratia marcescens* | R | R | R | S | S | S | R |
| – *Proteus vulgaris* | R | R | R | S | S | S | S |
| – *Morganella morganii* | R | R | R | S | S | S | S |
| – *Providencia stuartii* | R | R | R | S | S | S | R |
| – *Yersinia enterocolitica* | R | R | R | I/R [a] | R | S | S |

S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant ; PEN : pénicilline G ; OXA : oxacilline ; AMX : amoxicilline ; PIP : pipéracilline ; TIC : ticarcilline ; TEM : témocilline ; MEC : mécillinam.
[a] Ces espèces produisent une pénicillinase de bas niveau faisant apparaître une sensibilité in vitro mais doivent être catégorisées comme « intermédiaires » [26].

**Tableau 2.**
Spectre naturel d'activité antibactérienne des pénicillines sur les bactéries à Gram négatif (d'après [26, 43–45]).

| Espèces | PEN | OXA | AMX | PIP | TIC | TEM | MEC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Bacilles à Gram négatif non fermentaires* | | | | | | | |
| – *Pseudomonas aeruginosa* | R | R | R | S | S | R | R |
| – *Acinetobacter baumannii* | R | R | R | S | S | R | R |
| – *Stenotrophomonas maltophilia* | R | R | R | R | R | R | R |
| – *Burkholderia cepacia* | R | R | R | S | R | S | R |
| – *Achromobacter denitrificans* | R | R | R | | | | R |
| – *Flavobacterium* | R | R | R | R | R | R | R |
| – *Ochrobactrum anthropi* | R | R | R | R | R | R | R |
| – *Moraxella catarrhalis* | R | | R | R | R | S | R |
| *Autres bactéries à Gram négatif* | | | | | | | |
| – *Campylobacter jejuni* | S | | S | S | S | | |
| – *Haemophilus influenzae* | S | R | S | S | S | S | R |
| – *Neisseria gonorrhoeae* | S | S | S | S | | S | |
| – *Neisseria meningitidis* | S | S | S | S | | S | |
| – *Pasteurella multocida* | | | S | | | S | |

S : sensible ; R : résistant ; PEN : pénicilline G ; OXA : oxacilline ; AMX : amoxicilline ; PIP : pipéracilline ; TIC : ticarcilline ; TEM : témocilline ; MEC : mécillinam.

**Tableau 3.**
Spectre naturel d'activité antibactérienne des pénicillines sur les bactéries à Gram positif (d'après [26, 41–43]).

| Espèces | PEN | OXA | AMX | PIP | TIC | TEM | MEC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Aérobies à Gram positif* | | | | | | | |
| – *Bacillus anthracis* | S | | S | S | | S | |
| – *Corynebacterium diphteriae* | S | | S | S | S | S | |
| – *Enterococcus faecalis* | R | R | S | S | R | R | R |
| – *Enterococcus faecium* | R | R | S [a] | R | R | R | |
| – *Erysipelothrix rhusiopathiae* | S | | S | | | | |
| – *Listeria monocytogenes* | S | R | S | S | S | | |
| – *Nocardia asteroides* | S | | S | S | S | | |
| – *Staphylococcus* sp. | S [a] | S | S [a] | S [a] | S [a] | R | R |
| – *Streptococcus* sp. | S | S | S | S | S | R | |
| – *Streptococcus pneumoniae* | S | S | S | S | S | R | |

S : sensible ; R : résistant ; PEN : pénicilline G ; OXA : oxacilline ; AMX : amoxicilline ; PIP : pipéracilline ; TIC : ticarcilline ; TEM : témocilline ; MEC : mécillinam.
[a] Fréquence très élevée de résistances acquises.

**Tableau 4.**
Spectre naturel d'activité antibactérienne des pénicillines sur les bactéries anaérobies (d'après [26, 41, 43, 45, 46]).

| Espèces | PEN | OXA | AMX | PIP | TIC | TEM | MEC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Anaérobies* | | | | | | | |
| – *Actinomyces* sp. | S | R | S | | S | R | |
| – *Bacteroides fragilis* | R | R | R | R | R | R | |
| – *Clostridium perfringens* | S | S | S | S | S | R | |
| – *Eubacterium* sp. | | | | S | | R | |
| – *Fusobacterium* sp. | S | | | S | S | R | |
| – *Peptostreptococcus* sp. | S | | | S | S | R | |
| – *Porphyromonas* sp. | S | | | S | | R | |
| – *Prevotella* sp. | S | | S [a] | S [a] | S [a] | R | |
| – *Propionibacterium acnes* | S | | S | S | | R | |
| – *Veillonella* sp. | S | | | S [b] | S [b] | R | |

S : sensible ; R : résistant ; PEN : pénicilline G ; OXA : oxacilline ; AMX : amoxicilline ; PIP : pipéracilline ; TIC : ticarcilline ; TEM : témocilline ; MEC : mécillinam.
[a] 58 % de résistances acquises par production de bêtalactamase.
[b] Résistance de bas niveau.

## Molécules ayant une activité préférentielle sur les bactéries à Gram positif

### Groupe I : pénicilline G et dérivés

Elles sont actives sur les cocci à Gram positif et négatif aérobies et anaérobies, les bacilles à Gram positif comme *Listeria monocytogenes, Corynebacterium diphteriae, Bacillus anthracis, Actinomyces* spp., *Clostridium perfringens* et les espèces bactériennes suivantes : *Pasteurella multocida, Streptobacillus moniliformis, Spirillum minus, Erysipelothrix rhusopathiae, Treponema pallidum, Leptospira icterohaemorragiae, Borrelia recurrentis, Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni*. Leur activité sur *H. influenzae* est modérée [3, 41, 43, 44, 46, 49]. Elles sont inactives sur les entérobactéries et les bacilles à Gram négatif non fermentaires [3, 43].

**Tableau 5.**
Spectre d'activité antibactérienne de bêtalactamines en association avec les inhibiteurs de bêtalactamases de la classe des bêtalactamines (d'après [47]).

| | AMC | TCC | TZP | CEFTO/TAZO |
|---|---|---|---|---|
| *Escherichia coli* | S | S | S | S |
| *Klebsiella* spp. | S | S | S | S |
| *Enterobacter* sp. | R | S | S | S |
| *Proteus mirabilis* | S | S | S | S |
| *Serratia marcescens* | R | | S | S |
| *Pseudomonas aeruginosa* | R | S | S | S |
| *Escherichia coli* BLSE | S (6 %)[a] | | S (73,4 %)[a] | S |
| *Klebsiella* spp. BLSE | R | | S (12,72 %)[a] | S (43,8 %)[b] |
| *Enterobacter* avec hyperproduction AmpC | R | | S (25 %)[a] | S (70 %)[b] |
| *Pseudomonas aeruginosa* non sensible CAZ | R | | S (3,3 %)[a] | S (80 %)[b] |

S : sensible ; R : résistant ; AMC : amoxicilline + clavulanate ; TCC : ticarcilline + clavulanate ; TZP : pipéracilline + tazobactam ; CEFTO/TAZO : ceftolozane + tazobactam ; BLSE : bactérie productrice de bêtalactamase à spectre étendu ; AmpC : céphalosporinase ; CAZ : ceftazidime ; % : pourcentage de souches sensibles selon les critères d'interprétation de l'EUCAST ([a]) ou du CLSI ([b]) [48].

### Groupe II : pénicillines du groupe M

Le spectre d'activité des pénicillines du groupe M est voisin de celui de la pénicilline G. Cependant, selon les espèces, elles sont 20 à 50 fois moins actives que la pénicilline G [3, 49]. Elles sont actives sur les souches de staphylocoques sensibles à la méticilline, les souches de streptocoques sensibles à la pénicilline, y compris *Streptococcus pneumoniae*, et la plupart des cocci à Gram positif anaérobies [46]. En revanche, elles sont inactives sur les staphylocoques résistants à la méticilline, les streptocoques à haut niveau de résistance à la pénicilline, les entérocoques, *L. monocytogenes*, les bactéries à Gram négatif aérobies et anaérobies [41].

### Groupe III : pénicillines du groupe A

Décrites comme des pénicillines à spectre élargi, les alpha-amino-pénicillines, hydrolysées par les bêtalactamases, ne sont pas actives sur les bactéries productrices de ces enzymes. Leur spectre est à peu près similaire à celui de la pénicilline G. Cependant, elles sont plus actives que cette dernière sur les entérocoques. Ce groupe inclut notamment *Leptospira icterohaemorragiae, Borrelia recurrentis, Borrelia burgdorferi* et *Bartonella* sp. Néanmoins, l'efficacité des bêtalactamines dans le traitement des infections à *Bartonella* sp. n'est pas prouvée [50].

Les N-acyl-pénicillines (dont la pipéracilline) sont hydrolysées par les pénicillinases de *S. aureus* ; elles sont en général moins actives que la pénicilline G et l'ampicilline sur les cocci et les bactéries à Gram positif à l'exception de *Enterococcus* spp. sur lequel elles possèdent une activité voisine de celle de l'ampicilline.

## Molécules ayant une activité préférentielle sur les bactéries à Gram négatif

### Groupe III : pénicillines du groupe A

L'amoxicilline peut être active sur les espèces suivantes lorsqu'elles ne produisent pas de bêtalactamase : *H. influenzae, H. parainfluenzae, Escherichia coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp. et *Campylobacter* spp. [3, 41, 51].

Les uréidopénicillines ont une bonne activité sur les bactéries anaérobies [45]. La pipéracilline est plus active que la ticarcilline sur *P. aeruginosa*. Son activité est identique à celle-ci sur les autres bactéries à Gram négatif [41, 43].

### Groupe IV : alpha-carboxy-pénicillines

La ticarcilline est active sur les cocci à Gram positif mais elle est peu active sur les souches de *S. aureus* productrices de pénicillinase et inactive sur *E. faecalis*. Son activité est modérée sur *L. monocytogenes*. Sensible aux pénicillinases, elle est inactive sur *Klebsiella* spp. Elle est modérément active sur *Serratia marcescens* et *Enterobacter* spp. Elle est active sur un grand nombre d'entérobactéries, sur *H. influenzae, N. gonorrhoeae* et *N. meningitidis* [43].

### Groupe V : 6-alpha-pénicilline

La témocilline présente un spectre limité aux bactéries à Gram négatif. Elle est ainsi active sur les entérobactéries, *H. influenzae, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Branhamella catarrhalis, Brucella abortus, Pasteurella* spp., y compris sur les souches productrices de bêtalactamases. À l'inverse, la témocilline n'est pas ou peu efficace sur les bactéries à Gram positif, sur *Pseudomonas aeruginosa* ou sur les bactéries à Gram négatif anaérobies [52, 53]. On peut noter que cette molécule est efficace contre le complexe *Burkholderia cepacia*, responsable d'infections des voies aériennes supérieures chez les patients atteints de mucoviscidose [54].

### Groupe VI : amidinopénicillines

L'activité du mécillinam sur les entérobactéries varie en fonction de l'espèce. Le mécillinam est capable de sélectionner rapidement des souches résistantes en cours de traitement. Il est actif sur *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica, Enterobacter* spp. Son efficacité est variable sur *Citrobacter* spp. Il est inactif sur *S. marcescens, P. mirabilis, Providencia spp*, *P. aeruginosa*, sur les bactéries à Gram négatif non fermentaires et sur *H. influenzae* [3, 55, 56]. Il existe un effet inoculum sur les souches productrices de bêtalactamase à large spectre. L'activité bactéricide est fonction de l'osmolarité et de la conductivité du milieu.

Le mécillinam est inactif sur *S. aureus* et *E. faecali*s. Son activité sur *S. pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* est modérée [56]. Le pivmécillinam est un bioprécurseur du mécillinam ; il a le même spectre antibactérien [42].

## Inhibiteurs de bêtalactamase

Ces molécules n'ont généralement pas d'activité antibactérienne. Elles sont administrées en association avec une bêtalactamine élargissant leur spectre d'activité à certaines espèces productrices de bêtalactamase. L'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam sont des inhibiteurs des bêtalactamases de classe A et de quelques bêtalactamases de classe D. Le sulbactam a une efficacité un peu inférieure à celle de l'acide clavulanique [57].

L'avibactam inhibe une large classe de BLSE (classe A, certaines classes C et D). Il a une bonne activité vis-à-vis des carbapénémases KPC, mais il n'est pas actif vis-à-vis des métallo-bêtalactamases [4]. Le rélébactam a également une bonne activité sur les enzymes de classe A et de classe C, y compris certaines de celles qui hydrolysent les carbapénèmes, mais n'inhibe pas les métalloenzymes [4].

## Associations bêtalactamines et inhibiteurs de bêtalactamase

### Premières associations

Les premières à avoir été utilisées sont l'association avec l'acide clavulanique ou le tazobactam. Beaucoup d'associations auraient pu être envisagées comme l'association de l'acide clavulanique avec les céphalosporines de troisième génération [57] :

- amoxicilline-acide clavulanique : cette association permet de restaurer l'activité de l'amoxicilline sur les bactéries productrices de bêtalactamases de classe A à l'exclusion des bêtalactamases résistantes aux inhibiteurs. Elle a une activité variable sur celles produisant des bêtalactamases à spectre étendu. Elle a permis notamment d'élargir le spectre de l'amoxicilline aux espèces *Klebsiella* spp. et *Citrobacter koseri*, et de restaurer son activité sur une proportion importante de souches d'*E. coli* et de *S. aureus* ayant acquis une pénicillinase [58, 59]. Les souches de *C. jejuni* et *Campylobacter fetus* sont exceptionnellement résistantes et la proportion de *Campylobacter coli* de sensibilité diminuée à cette association est de l'ordre de 9 % [60] ;
- ticarcilline-acide clavulanique : cette association permet également de restaurer l'activité de la ticarcilline sur les bactéries productrices de bêtalactamases de classe A à l'exclusion des bêtalactamases résistantes aux inhibiteurs. Elle peut être active sur *P. aeruginosa* et sur les entérobactéries naturellement productrices d'AmpC, contrairement à l'amoxicilline-acide clavulanique ;
- piperacilline-tazobactam : cette association présente par rapport à la précédente les avantages de la pipéracilline par rapport à la ticarcilline. Elle est souvent plus active que les précédentes sur les entérobactéries, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* producteurs de BLSE ou de céphalosporinases hyperproduites [61, 62].

### Associations plus récentes à noter

L'intérêt de l'association ceftazidime-avibactam est de restaurer le spectre de la ceftazidime sur des souches bactériennes devenues résistantes par production de bêtalactamases de classe A, de la plupart des céphalosporinases (classe C) et de certaines oxacillinases (classe D) [4, 48, 63]. Son spectre inclut les bactéries à Gram négatif, en particulier les entérobactéries et les *P. aeruginosa*. Cependant, elle a une faible activité sur *Acinetobacter* sp., sur les bactéries anaérobies et les bactéries à Gram positif [5].

Dans l'association ceftolozane-tazobactam, l'originalité vient du ceftolozane. Il s'agit d'une nouvelle céphalosporine active à la fois sur les entérobactéries et *P. aeruginosa*, mais également sur certaines bactéries à Gram positif, notamment *Streptococcus anginus, Streptococcus constellatus* et *Streptococcus salivarius*. Son activité est variable sur *Acinetobacter* spp. et inconstante sur les anaérobies (*Bacteroides fragilis*). Cette molécule est particulièrement intéressante sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes à la pipéracilline-tazobactam, à la ceftazidime ou au méropénème [5, 47].

L'association ceftaroline-avibactam montre des CMI inférieures à celles d'autres associations telles que pipéracilline-tazobactam et ceftazidime-avibactam, vis-à-vis de souches d'*E. coli* producteur de BLSE, de KPC, de céphalosporinase plasmidique CMY et de certaines oxacillinases. Cette association a également l'avantage d'être active sur *S. aureus* méticillinosensible et méticillinorésistant du fait de l'activité de la ceftaroline sur la PLP2a. Les souches de *P. aeruginosa* et *A. baumannii* restent résistantes à cette association [64].

L'association aztréonam-avibactam peut être efficace sur les bactéries produisant à la fois des métalloenzymes qui hydrolysent peu l'aztréonam, et des bêtalactamases des autres classes qui sont inhibées par l'avibactam. Elle offre une nouvelle solution pour le traitement des infections à bactéries multirésistantes [4].

Le relébactam permet de restaurer l'activité de l'imipénème dans l'association imipénème-relébactam pour des souches d'entérobactéries ou de *P. aeruginosa* ayant une sensibilité diminuée à l'imipénème par production de bêtalactamase. Cependant, cette récupération est moins marquée si une résistance par imperméabilité est associée [4]. Cette association n'a pas d'activité sur OXA-48 (*Klebsiella pneumoniae*) ou OXA-23 (*Acinetobacter* spp.) [4].

## ■ Données pharmacologiques [3, 43, 65]

### Propriétés pharmacocinétiques – propriétés pharmacodynamiques

L'activité antibiotique des pénicillines est temps-dépendant : l'activité et la vitesse de bactéricidie n'augmente plus à partir d'une certaine concentration mais le niveau de bactéricidie est corrélé à la durée pendant laquelle la concentration d'antibiotiques dépasse la CMI. L'effet postantibiotique est faible. Il se définit par la persistance d'un effet inhibiteur de la croissance bactérienne une fois que l'antibiotique est éliminé du milieu. Il existe un effet inoculum marqué qui correspond à une baisse de l'activité antibiotique en présence d'un inoculum bactérien élevé ; pour être actives, les pénicillines doivent atteindre en permanence des concentrations tissulaires de 5 à 10 CMI. Toutes ces caractéristiques expliquent la nécessité d'administrations fréquentes, voire en continue, et l'inutilité de doses élevées mais trop espacées [66].

Il existe un effet synergique avec l'administration conjointe d'aminosides, d'acide fusidique et, pour les bactéries à Gram positif, des glycopeptides ; et un effet additif avec l'ajout de fluoroquinolones et un antagonisme avec les antibiotiques bactériostatiques (cyclines, phénicolés) [67].

La résorption des pénicillines conditionne le choix de la voie d'administration. En effet, de nombreuses molécules sont détruites par l'acidité gastrique. Certaines pénicillines peuvent s'administrer par voie orale comme les amino- et amidinopénicillines. La résorption se fait au niveau de l'intestin grêle. Toutes peuvent être administrées par voie parentérale (intraveineuse et/ou intramusculaire).

Leur demi-vie plasmatique est comprise entre 30 minutes et deux heures, imposant deux à six administrations par jour.

Leur diffusion tissulaire est bonne dans les tissus extracellulaires mais elles ne se concentrent pas dans les tissus. Elles pénètrent en faible quantité dans la moelle osseuse, le placenta et le liquide cérébrospinal. Elles traversent la barrière hématoencéphalique en cas d'inflammation des méninges.

À l'exception des aminopénicillines, les pénicillines ont un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible (20 à 50 %).

Leur élimination est principalement urinaire (sous forme métabolisée ou non).

### Pénicilline G (benzylpénicilline) et dérivés [68–70]

Les pénicillines G ou benzylpénicillines obtenues par fermentation d'un champignon *P. notatum* sont administrées sous forme d'un sel de sodium ou de potassium, qui sont très solubles dans l'eau. Leur instabilité en milieu acide (lié au radical phénylacétique donneur d'électrons) ne leur permet pas une administration par voie orale (absorption par le tractus digestif inférieure à 30 %) et impose une administration par voie parentérale (intraveineuse ou intramusculaire). Après administration par voie intramusculaire, la biodisponibilité est très faible et la résorption est rapide (quelques minutes). Leur demi-vie est courte et comprise entre 30 et 60 minutes, et cela justifie des administrations fréquentes. Les pénicillines G sont éliminées principalement sous forme active par voie tubulaire rénale (60 à 85 %) ; une adaptation des doses à la fonction rénale est donc nécessaire en cas d'insuffisance rénale aiguë.

Une forme retard à résorption lente (sel insoluble) est mise à disposition : la benzathine-benzylpénicilline. Cette pénicilline retard s'administre par voie intramusculaire et agit en libérant lentement de la pénicilline G par hydrolyse, ce qui assure des taux sériques efficaces sur les streptocoques A et les tréponèmes.

### Pénicilline V (phénoxyméthylpénicilline)

La pénicilline V diffère de la pénicilline G par remplacement du groupe benzyle par un groupe phénoxyméthyle. Cette modification chimique lui confère une stabilité en milieu acide (radical attracteur d'électrons) et permet donc une administration par voie orale. Chez l'adulte, la biodisponibilité orale de la pénicilline V est d'environ 55 à 60 %. La prise concomitante d'aliments diminue cette biodisponibilité. Le pic plasmatique est rapide et apparaît entre 30 et 60 minutes. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 à 80 %. La pénicilline V subit à la fois une métabolisation et une élimination rénale associant filtration glomérulaire et sécrétion tissulaire.

### Pénicillines M (isoxazolylpénicillines)

La chaîne latérale isoxasolyle des pénicillines M, empêchant leur hydrolyse par les pénicillinases du *S. aureus*, est un groupement attracteur d'électrons, ce qui permet une administration par voie orale mais avec une faible biodisponibilité.

L'oxacilline et la cloxacilline sont les molécules disponibles en France. Leur demi-vie est comprise entre 30 et 60 minutes. La fixation aux protéines plasmatiques est très importante (> 90 %), leur biodisponibilité par voie orale est mauvaise, ce qui ne permet pas une utilisation dans les infections sévères. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la cloxacilline par voie orale par l'ANSM (Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé) en 2011 limite son utilisation au traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, et relevant d'un traitement oral d'emblée. Cependant, en pratique, l'utilisation de cloxacilline per os doit être évitée.

L'oxacilline est rapidement métabolisée dans l'organisme. Son élimination est rénale et biliaire. Environ 16 % de la dose administrée est retrouvée sous la forme de son métabolisme actif dans les urines [3] (aucune adaptation à la fonction rénale et à la fonction hépatique n'est nécessaire). L'élimination de la cloxacilline est rénale (70–80 %) et biliaire (20–30 %) ; une adaptation des doses à la fonction rénale (< 30 ml/min) est nécessaire ; une diminution de moitié de la posologie est nécessaire lors de l'association d'une insuffisance rénale (quel que soit le stade) et hépatique ou lorsque la clairance à la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

### Pénicillines A (aminopénicillines) et leurs dérivés

L'amoxicilline est l'un de ses principaux représentants (arrêt de commercialisation de l'ampicilline en 2012). Après prise orale, l'amoxicilline est absorbée à raison d'environ 80 %.

L'amoxicilline est excrétée sous forme inchangée à 80 % dans les urines, et à 5–10 % dans la bile, le reste étant métabolisé en acide pénicilloïque inactif, et excrété dans les urines [71].

### Carboxypénicillines

La résorption des carboxypénicillines est nulle, d'où une utilisation par voie parentérale exclusive de cet antibiotique sous forme de sels de sodium (attention, l'apport sodique est important avec possibilité de surcharge sodée, voire d'œdème aigu du poumon chez l'insuffisant cardiaque et d'hypokaliémie avec alcalose métabolique). La ticarcilline diffuse dans les principaux tissus et liquides biologiques (liquide interstitiel, sécrétions bronchiques, tissus osseux, etc.) ; il existe un passage fœtomaternel. Les concentrations retrouvées dans le lait maternel sont très faibles. La demi-vie d'élimination est de 70 minutes et le taux de liaisons aux protéines plasmatiques et de 45 % environ. Il n'y a pratiquement pas de métabolisation, et l'élimination se fait par filtration glomérulaire et sécrétion tubaire. Chez le nouveau-né et l'enfant, la demi-vie, le volume de distribution et la clairance varient selon l'âge. Chez le sujet ayant une altération de la fonction rénale restant supérieure ou égale à 60 ml/min, la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée ; pour une clairance comprise entre 60 et 30 ml/min, elle est de trois heures, lorsque la clairance est comprise entre 10 et 30 ml/min, elle est de 8,5 heures et lorsque la clairance est inférieure à 10 ml/min, elle est de 15 heures, soit 12,5 à 15 fois la demi-vie d'élimination du sujet normorénal. Chez le patient hémodialysé, elle est de 3,5 heures et de 11 heures chez le patient en dialyse péritonéale [3].

### Amidinopénicilline : pivmécillinam

Le pivmécillinam s'administre par voie orale. Après administration orale, 75 % du pivmécillinam est absorbé, il est alors hydrolysé rapidement et en totalité en mécillinam (retrouvé dans le compartiment vasculaire). La demi-vie plasmatique est d'environ une heure. La liaison aux protéines plasmatiques est de 10 à 15 %. Le résumé des caractéristiques du produit de l'ANSM mentionne une diffusion très importante dans le foie, les reins, la prostate, et plus particulièrement la bile et les urines, où elle dépasse très largement la CMI des bactéries sensibles (respectivement plus de 10 et plus de 50 fois) [42, 72, 73]. Il existe peu de données concernant la diffusion dans la prostate dans laquelle la concentration serait égale à 50 % du pic sérique. La diffusion est faible dans le liquide cérébrospinal et à travers le placenta. La concentration est pratiquement nulle dans le lait maternel. L'excrétion du mécillinam se fait principalement dans les urines, la bile et par conséquent dans les fèces [42, 72–74].

## ■ Indications, posologie et modalités d'administration

Les indications de traitements par les pénicillines sont nombreuses et s'intègrent dans différents cadres : antibioprophylaxie, traitement probabiliste, traitement documenté. Cette famille d'antibiotiques est la plus fréquemment recommandée dans les infections communautaires, du fait d'un large spectre bactérien, de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et de leur tolérance. Par conséquent, c'est également la classe la plus prescrite dans le monde. Toutefois, leurs indications commencent à être restreintes du fait de la progression des résistances.

## Indications des pénicillines en antibioprophylaxie

### Antibioprophylaxie chirurgicale [75, 76]

L'antibioprophylaxie en chirurgie a pour objectif de réduire le risque d'infection du site opératoire, en s'opposant à la colonisation, puis à l'infection bactérienne. Elle s'applique aux chirurgies propres (classe I d'Altemeier) et aux chirurgies propres contaminées (classe II). Les chirurgies contaminées et sales (classes III et IV) relèvent, quant à elles, d'une antibiothérapie curative.

L'antibioprophylaxie doit s'adresser à une cible bactérienne définie, reconnue comme la plus fréquemment en cause. Elle ne doit pas prendre en compte l'ensemble des bactéries éventuellement rencontrées. Ainsi, l'antibioprophylaxie est différente en fonction du type de chirurgie, de la flore endogène du patient, mais également de l'écologie de l'unité d'hospitalisation.

De manière générale, cette antibioprophylaxie doit être effectuée environ 30 minutes avant l'intervention, séparée de cinq à dix minutes par rapport à l'injection des produits d'induction. Elle doit être la plus courte possible (dose unique recommandée), limitée à la période opératoire, n'excédant jamais 48 heures. La dose initiale est le double de la dose usuelle. Chez le patient obèse, les doses doivent être le double de celles préconisées pour les patients non obèses. Des réinjections sont pratiquées, pendant la période opératoire, toutes les deux demi-vies de l'antibiotique.

La Société française d'anesthésie et de réanimation édite régulièrement des recommandations, dans lesquelles les céphalosporines de première et deuxième générations occupent une place prépondérante. La prescription d'aminopénicilline et d'inhibiteur de bêtalactamases reste indiquée dans les situations suivantes : plaies craniocérébrales, plaies des voies lacrymales, amputation de membres, fracture ouverte stade II et III de Cauchoix, plaie des parties molles contuse et souillée, exérèse pulmonaire, chirurgie rhinologique, chirurgie cervicofaciale avec ouverture buccopharyngée, chirurgie de l'intestin grêle, chirurgie colorectale, appendicectomie, gastrostomie endoscopique, sclérose de varices œsophagiennes, cystectomie, chirurgie de l'urètre. L'emploi d'oxacilline reste indiqué uniquement dans les dérivations internes du liquide cérébrospinal.

### Prophylaxie de l'endocardite infectieuse [77]

En l'absence d'allergie, l'amoxicilline est l'antibiotique préconisé pour la prophylaxie de l'endocardite chez les patients à haut risque (antécédents d'endocardite infectieuse, cardiopathie congénitale cyanogène et valve prothétique). Ce produit est administré à raison de 2 g per os ou par voie intraveineuse chez l'adulte et 50 mg/kg chez l'enfant pour les procédures dentaires nécessitant la manipulation de la gencive ou de la région apicale de la dent ou de perforation de la muqueuse buccale. L'antibioprophylaxie n'est plus recommandée pour les autres soins dentaires, ni les gestes endoscopiques.

### Prophylaxie des infections chez les patients splénectomisés [78]

En complément des vaccinations, une antibioprophylaxie par pénicilline V doit être prescrite chez les splénectomisés, les aspléniques fonctionnels, ainsi que les drépanocytaires majeurs. En pratique, la pénicilline V s'administre en deux prises quotidiennes : la posologie est de : 100 000 UI/kg/j chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 10 kg ; 50 000 UI/kg/j chez le nourrisson ou l'enfant d'un poids compris entre 10 et 40 kg (sans dépasser 2 000 000 UI/j) ; 2 000 000 UI/j chez l'adulte. Cette antibiothérapie doit être poursuivie pendant deux ans après une splénectomie chez l'adulte, cinq ans chez l'enfant. Chez l'enfant et le nourrisson drépanocytaires, elle doit être commencée dès que le diagnostic est posé, et poursuivie au moins jusqu'à l'âge de 5 ans.

## Indications des pénicillines en antibiothérapie curative

L'utilisation massive et intempestive des antibiotiques en santé humaine et animale a généré au fil des années des résistances bactériennes. L'émergence de bactéries multirésistantes, tant en ville qu'à l'hôpital, impose un usage raisonné des antibiotiques. L'ANSM a élaboré une réflexion sur la caractérisation d'antibiotiques pouvant être considérés comme « critiques » [79]. Ces antibiotiques « critiques » regroupent à la fois ceux générateurs de résistances bactériennes et ceux ayant un intérêt particulier en traitement dit de dernier recours. L'association amoxicilline-acide clavulanique figure parmi les produits générateurs de résistance. Il convient que toute antibiothérapie soit dûment justifiée et réévaluée régulièrement.

### Infections urinaires [80]

Les pénicillines avec ou sans inhibiteurs de bêtalactamases ne sont pas recommandées en probabiliste dans les infections urinaires, au vu des taux de résistance. La prescription d'amoxicilline ou d'amoxicilline-acide clavulanique peut être proposée, en fonction des résultats de l'antibiogramme, pour les cystites simples ou à risque de complications, les pyélonéphrites simples ou à risque de complications, en traitement de relais. L'amoxicilline à fortes doses peut être utilisée dans les prostatites aiguës dans certaines situations, en l'absence d'alternatives. Il faut toutefois retenir que l'amoxicilline a une mauvaise diffusion dans les tissus prostatiques.

### Infections pulmonaires/exacerbations infectieuses de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [81]

Le principal agent pathogène impliqué dans les pneumonies aiguës communautaires est le pneumocoque (*S. pneumoniae*). La gravité des pneumopathies liées à cette étiologie justifie de débuter en urgence une antibiothérapie efficace sur *S. pneumoniae*. L'amoxicilline constitue le traitement de première intention. En présence de comorbidités ou si le sujet est âgé, l'amoxicilline-acide clavulanique est privilégié. L'antibiothérapie doit systématiquement être réévaluée à 48–72 heures. En cas de pneumopathie aiguë communautaire grave et en présence de facteurs de risque de *Pseudomonas*, il convient de prescrire une bêtalactamine active sur *P. aeruginosa*, comme l'association pipéracilline-tazobactam, en association avec un aminoside et un antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires, telles que *Legionella pneumophila*. En cas de pneumonie aiguë communautaire survenant dans un contexte grippal, il est recommandé de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique pour couvrir une surinfection à *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* ou les streptocoques du groupe A.

Les indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations de BPCO varient en fonction du stade de celle-ci. Ainsi, dans les stades III, ou en cas de dyspnée d'effort en l'absence de résultat d'épreuves fonctionnelles respiratoires, une antibiothérapie par amoxicilline est préconisée si les expectorations sont purulentes. Dans les stades IV, ou en cas de dyspnée au moindre effort et en l'absence de résultat d'épreuves fonctionnelles respiratoires, l'amoxicilline-acide clavulanique est l'antibiotique de choix.

### Infections oto-rhino-laryngologiques [81]

L'amoxicilline est préconisée pour les otites moyennes aiguës purulentes, les sinusites maxillaires et les angines à streptocoque bêta-hémolytique de groupe A objectivées par un test de détection rapide positif. L'association amoxicilline-acide clavulanique est privilégiée dans les sinusites frontales, sphénoïdales ou ethmoïdales

### Infections en odontologie et stomatologie [82]

Parmi les antibiotiques recommandés dans les infections en odontologie et stomatologie, les aminopénicillines sont recommandées en première intention, avec en alternative l'amoxicilline-acide clavulanique.

### Infections cutanéomuqueuses [83, 84]

Dans les situations où le streptocoque bêtahémolytique du groupe A est suspecté, l'amoxicilline constitue la molécule de choix. L'association amoxicilline-acide clavulanique est privilégiée en cas d'infection par staphylocoques sensibles à la méticilline ou par des bactéries anaérobies. Lors de plaies secondaires à des morsures animales, cette association permet de couvrir streptocoques, staphylocoques, anaérobies, *Pasteurella* spp.

Certaines situations, telles que les fasciites nécrosantes, nécessitent des prises en charge médicochirurgicale. Lors de localisation aux membres ou à la région cervicofaciale, une association par pénicillines injectables à large spectre comme l'association pipéracilline-tazobactam, aminosides ± clindamycine est préconisée, afin de couvrir les streptocoques, staphylocoques, germes anaérobies. Lors de localisation abdominopérinéale, une association pénicilline à large spectre, imidazolé et aminoside est préférée, les entérobactéries et les germes anaérobies devant être pris en compte. L'antibiothérapie est réévaluée et adaptée en fonction des documentations bactériologiques. Par ailleurs, la précocité de l'intervention chirurgicale au cours de laquelle l'ensemble des tissus nécrosés est excisé est le facteur pronostique majeur. Des reprises chirurgicales sont souvent nécessaires.

### Syphilis [85]

La benzathine pénicilline G est le traitement de première intention des syphilis non neurologiques. Chez l'adulte, une seule injection de 2,4 MUI est nécessaire en cas de syphilis précoce (contamination inférieure à un an), et trois injections en cas de syphilis tardive (contamination datant de plus d'un an ou ne pouvant être datée). Les patients présentant une neurosyphilis doivent être traités avec de la pénicilline G à fortes doses pendant 14 à 21 jours.

### Infections ostéoarticulaires

La prise en charge des infections ostéoarticulaires est complexe et fait appel à une collaboration entre infectiologues, orthopédistes, bactériologistes et radiologues. L'antibiothérapie est prescrite après réalisation de prélèvements profonds. Les prélèvements par écouvillonnage en regard d'écoulement, de fistule n'ont aucune valeur. En dehors d'un sepsis sévère, il n'existe aucune indication à une antibiothérapie probabiliste avant réalisation des prélèvements, le risque étant de négativer l'ensemble des prélèvements. La prise en charge médicochirurgicale est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Bien que la diffusion osseuse des pénicillines soit modérée, le recours à cette classe est fréquent [86].

### Endocardites [77]

Dans les endocardites infectieuses à streptocoque, l'amoxicilline ou la pénicilline G sont recommandées, associées ou non à des aminosides.

Dans les endocardites à *Staphylococcus* spp. méticillinosensible, la pénicilline M est la molécule de référence. Rifampicine et gentamicine y sont associées pour les endocardites sur valve prothétique.

### Infections digestives [86, 87]

Leur traitement peut faire appel à l'amoxicilline-acide clavulanique ou à la pipéracilline-tazobactam, en association à un aminoside (gentamicine).

Ainsi, la prise en charge de cholécystites, angiocholites, sigmoïdites, abcès hépatique à pyogène, péritonites secondaires fait appel à l'amoxicilline-acide clavulanique en association à une quinolone. L'association céphalosporine de troisième génération-métronidazole est une alternative. L'antibiothérapie est réadaptée en fonction de la documentation bactériologique.

Chez un patient grave souffrant d'une infection intra-abdominale communautaire, en l'absence de facteurs de risque d'acquisition d'une bactérie multirésistante, il faut utiliser la pipéracilline-tazobactam plus ou moins associée à un aminoside. En effet, en cas de choc septique ou de sepsis sévère, le caractère inapproprié d'une thérapeutique anti-infectieuse est régulièrement associé à une aggravation du pronostic vital et fonctionnel. Le pourcentage de sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique des entérobactéries isolées dans les péritonites communautaires de l'adulte en France est supérieur à 75 % des souches tandis que l'activité de la pipéracilline-tazobactam est de 96 à 100 %.

Le traitement des ulcères gastroduodénaux à *Helicobacter pylori* fait appel en première intention à la quadrithérapie associant un inhibiteur de la pompe à protons, la tétracycline, le métronidazole et du bismuth, ou à un traitement séquentiel associant amoxicilline, puis clarythromycine et métronidazole à un inhibiteur de la pompe à protons [88].

### Méningites bactériennes aiguës [89]

En cas de suspicion de listériose neuroméningée ou de confirmation bactériologique, l'amoxicilline est utilisée à 200 mg/kg/j en association à la gentamicine.

L'amoxicilline peut être prescrite dans les méningites documentées à *N. meningitidis* ou *S. pneumoniae* si la CMI de l'amoxicilline est inférieure à 0,1 mg/l. Elle est également préconisée en cas de méningite à *Streptococcus agalactiae*.

### Neutropénie fébrile [90]

Les patients sont classés en neutropénie à bas risque ou à haut risque. Ceux classés à haut risque présentent :

- une neutropénie attendue comme profonde (neutrophiles inférieurs à 100/mm$^3$) et supérieure à sept jours ;
- et/ou des comorbidités significatives (instabilité hémodynamique, mucite orale ou gastro-intestinale, symptômes digestifs, symptômes neurologiques, infection de cathéter central, nouvel infiltrat pulmonaire ou hypoxémie) ;
- et/ou une insuffisance hépatique ou rénale ;
- et/ou un score MASCC *(Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index)* inférieur à 20.

Une antibiothérapie couvrant *P. aeruginosa* est préconisée dans ces neutropénies à haut risque. Parmi les différentes possibilités, la pipéracilline-tazobactam est la molécule de choix.

Dans les neutropénies à bas risque, l'association amoxicilline-acide clavulanique avec une quinolone est fréquemment prescrite.

### Cas particulier de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii*

*P. aeruginosa* présente de nombreuses résistances naturelles, liées à différents mécanismes, imperméabilité, céphalosporinase chromosomique et système d'efflux. S'y ajoutent des résistances acquises. Les infections à *P. aeruginosa* se rencontrent sur des terrains particuliers (immunodéprimés, réanimation, mucoviscidose, etc.). La prise en charge de ces infections fait systématiquement appel à une biantibiothérapie. La ticarcilline, la pipéracilline, la ticarcilline-acide clavulanique et la pipéracilline-tazobactam sont des antibiotiques naturellement actifs sur cette bactérie.

De même, *A. baumannii* présente de nombreuses résistances naturelles. La ticarcilline-acide clavulanique et la pipéracilline-tazobactam sont des antibiotiques naturellement actifs sur cette bactérie.

## Posologie et modalités d'administration (Tableau 6) [65, 91]

Les posologies usuelles des pénicillines sont reprises dans le Tableau 6 où les données concernent l'adulte. Les posologies du patient hémodialysé ou en dialyse péritonéale ne sont pas présentées dans cet article.

Une adaptation de la posologie à la fonction rénale du patient est indispensable. Les pénicillines, peu détruites par le foie, peuvent être utilisées en cas d'insuffisance hépatique. En effet, seulement 30 % des pénicillines (quelle que soit la classe) sont métabolisées dans le foie. De ce fait, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, même sévère, la demi-vie d'élimination des pénicillines n'augmente que de 25 % [92], ce qui permet leur emploi sans changement de dose.

# ■ Tolérance (Tableau 7) [3, 43, 65, 93]

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions d'hypersensibilité dont la fréquence varie de 1 à 7 % sous forme d'éruptions cutanées. Elles sont favorisées par les infections virales associées à un cytomégalovirus ou virus d'Epstein-Barr. Très rarement, un choc anaphylactique aigu peut survenir 30 minutes après l'administration (fréquence 0,005 à 0,05 %). Il est parfois mortel dans environ 10 % des cas. Environ 3 à 9 % des patients allergiques aux pénicillines ont une allergie croisée aux céphalosporines. L'allergie croisée avec les carbapénèmes est moins fréquente. Les autres réactions sont moins fréquentes, à type de leucopénie, troubles de la coagulation impliquant des anomalies des plaquettes sanguines. Les pénicillines peuvent être responsables de néphrotoxicité. À fortes doses, elles ont une neurotoxicité et peuvent entraîner des convulsions.

# ■ Épidémiologie de la résistance aux pénicillines

Une augmentation de la fréquence de la résistance aux antibiotiques a été observée depuis les années 1950 pour tous les antibiotiques majeurs utilisés pour traiter les infections respiratoires, cutanées et les infections sexuellement transmissibles. Ce phénomène est lié à la sélection de gènes de résistance préexistant dans la nature. Il est évolutif puisque certaines mutations de ces gènes sont ensuite sélectionnées par les traitements antibiotiques. La transmission verticale et horizontale de ces gènes entre les bactéries vient s'ajouter à la transmission croisée des bactéries d'un patient à l'autre et à la pression de sélection antibiotique, dans le maintien des souches résistantes aussi bien dans les hôpitaux que chez les animaux et l'environnement.

À la suite de la large utilisation de la pénicilline G à partir des années 1940, la première souche de *S. pneumoniae* résistant à cet antibiotique a été rapportée en 1967 en Australie, et sept ans plus tard aux États-Unis [94]. En 1980, le taux de résistance était de 3–5 % et en 1998 de 34 % [94]. En France, le pourcentage de souches de *S. pneumoniae* intermédiaires ou résistantes à la pénicilline était de 23,0 % en 2014 [95]. En 2013, la proportion de souches de *N. gonorrhoeae* sensibles à la pénicilline restait faible (20,9 %). La majorité des souches présentait une sensibilité diminuée à cet antibiotique, c'est-à-dire des valeurs de CMI comprises entre 0,094 et 1 mg/l (67,9 %) [96].

Pour *N. meningitidis*, d'après les CMI, la proportion des souches de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline G a baissé de 32 % en 2006 à 24 % en 2014 (33 % pour les souches du méningocoque B et 17 % pour les souches du méningocoque C). Cette baisse est liée à la diminution des souches du sérogroupe C du complexe clonal ST-8 (absentes en 2011)

**Tableau 6.**
Posologie et voies d'administration des principales pénicillines (d'après [65, 75–92]).

| Antibiotiques | Posologie usuelle journalière | Voie d'administration | Adaptation à la fonction hépatique [1] | Adaptation à la fonction rénale | |
|---|---|---|---|---|---|
| Benzylpénicilline sodique (pénicilline G) | 50 000 à 100 000 UI/kg (en 3 ou 4 injections)<br>500 000 UI/kg (endocardites, méningites) (jusqu'à 50 MUI/j) | i.m.<br>i.v. directe<br>Perfusion continue | Non | Oui | Cl < 80 ml/min : dose max : 30 MUI/j<br><br>Cl < 50 ml/min : dose max : 15 MUI/j<br>Cl < 10 ml/min : dose max : 10 MUI/j |
| Benzathine-benzylpénicilline (pénicilline G retard) | 2,4 MUI IM 15 j (prophylaxie des rechutes du rhumatisme articulaire aigu)<br>2,4 MUI/1 fois (tréponématoses) | i.m. profonde | Non | Oui | 10 < Cl < 50 ml/min : diminution de la dose de 25 %<br>Cl < 10 ml/min : 2 g/24 h diminution de la dose de 50 à 80 % |
| Phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V) | 1 MUI/6–8 h (curatif)<br>1 MUI/12 h (prophylaxie) | p.o. | Non | Non | – |
| Oxacilline (pénicilline M) | 8 à 12 g | i.v. | Non | Non | – |
| Cloxacilline (pénicilline M) | 50 mg/kg (per os, 4 g max)<br>100 mg/kg (8 à 12 g/24 h, IV en 3 ou 4 administrations) | i.v. (60 min)<br>p.o. | Non | Oui | 30 < Cl pas d'adaptation<br>Cl < 10 demi-doses/24 h |
| Amoxicilline (pénicilline A) | 500 mg à 1 g/8 h (per os ou IV) | i.v. lente<br>p.o. | Non | Oui | 10 < Cl < 30 demi-doses/24 h<br>Cl < 10 quarts de dose/24 h |
| Ticarcilline (carboxypénicilline) | 15 g/24 h (en 3 à 6 injections) | i.v. directe lente (ne pas dépasser 2 g par injection)<br>Perfusion i.v. (20 à 30 min)<br>i.m. (ne pas dépasser 2 g par injection) | Non | Oui | 30 < Cl < 60 ml/min : 5 g toutes les 8 h<br>10 < Cl < 30 ml/min : 5 g toutes les 12 h<br>Cl < 10 ml/min : 2 g/24 h |
| Pipéracilline (uréidopénicilline) | 200 mg/kg/j en 3 à 4 injections | i.m. (ne pas dépasser 2 g par injection)<br>i.v. | Non | Oui | 20 < Cl < 40 ml/min : 9 g/j (pas de septicémie) et 12 g/j (septicémie)<br>< 20 ml/min : 6 g/j (pas de septicémie) et 8 g/jour (septicémie) |
| Pivmécillinam (amidinopénicilline) | 600 à 1600 mg en 2 à 3 prises | p.o. | Non | Oui | Dose de charge identique<br>Dose entretien :<br>15 < Cl < 30 (diviser la dose par 2)<br>Cl < 15 (diviser la dose par 3) |

i.m. : intramusculaire ; i.v. : intraveineuse; p.o. : per os.

mais également au coût biologique chez le méningocoque de la diminution de la sensibilité à la pénicilline. Les souches de sensibilité réduite à la pénicilline G étaient également de sensibilité réduite à l'amoxicilline, 0,012–0,5 mg/l. De plus, les valeurs de CMI 50 et CMI 90 pour l'ensemble des souches étaient de 0,064 et 0,19 mg/l, respectivement en 2014. Les CMI restent basses, ce qui justifie l'indication de l'utilisation de la pénicilline G et de l'amoxicilline dans le traitement des infections invasives à méningocoque, bien que les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime et ceftriaxone) soient le plus souvent utilisées en première intention, selon les recommandations de la Société française de pathologie infectieuse [33, 89].

Les données de 2014 de l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) concernent les pourcentages de résistance à certains antibiotiques, de souches isolées dans les infections invasives dans la plupart des pays européens [95]. Le pourcentage de souches d'*E. coli* intermédiaires (I) ou résistantes (R) aux aminopénicillines était de 57,1 % en Europe et de 55,9 % en France (sur 10 325 souches). Il n'y a pas eu de variation significative entre 2011 et 2014. En 2013, les pourcentages de souches d'*H. influenzae* résistantes à l'amoxicilline étaient de 21,5 % et à l'amoxicilline-clavulanate de 4,3 % [97].

Entre 2011 et 2014, le pourcentage de souches de *P. aeruginosa* I ou R à l'association pipéracilline-tazobactam est passé de 16,0 à 16,9 % en Europe et de 22,5 à 17,0 % en France. De 2011 à 2014, le pourcentage de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline a baissé de 18,6 à 17,4 % en Europe et de 20,1 à 17,4 % en France [97].

## ■ Études cliniques récentes

Le pivmécillinam, molécule largement utilisée dans les pays nordiques pour le traitement des cystites, a connu un regain d'intérêt dans le contexte actuel d'augmentation des résistances chez *E. coli* et est ainsi depuis 2015 le traitement de deuxième intention des cystites aiguës. Plusieurs essais cliniques ont montré une efficacité clinique et bactériologique satisfaisante du pivmécillinam. L'étude la plus récente, randomisée en double aveugle, a comparé l'efficacité du pivmécillinam à celle du sulfaméthizol dans le traitement des cystites aiguës simples chez 175 femmes de 18 à 65 ans. Il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements en termes de guérison clinique et bactériologique [98]. Une autre étude clinique plus ancienne, randomisée en double aveugle, réalisée chez 955 patientes présentant un tableau de cystite aiguë, n'a montré aucune différence significative entre un traitement de sept jours par norfloxacine et un traitement de sept jours par pivmécillinam [99]. En revanche, une étude récente portant sur 343 patients présentant une infection urinaire traitée par mécillinam constate un risque d'échec du traitement trois fois plus élevé en cas d'infection par une bactérie productrice de BLSE qu'en cas d'infection par une entérobactérie non BLSE [100]. À l'inverse, la témocilline est relativement stable vis-à-vis des BLSE. Cela a notamment été évaluée par une étude rétrospective multicentrique chez 92 patients présentant des infections à entérobactéries BLSE ou entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinases, dont 42 infections urinaires, 42 bactériémies et huit pneumonies, traitées par témocilline à dose optimale (4 g/j). L'efficacité clinique

**Tableau 7.**
Effets indésirables des bêtalactamines : fréquence de survenue (pénames, carbapénèmes, oxapénames, monobactams) (d'après [3, 43, 65, 93]).

| | PEN | OXA | AMX | AMC | TIC | TCC | PIP | TZP | TEM | MEC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Manifestations allergiques* | | | | | | | | | | |
| Fièvre | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Rash, urticaire | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Anaphylaxie [a] : œdème de Quincke, dyspnée, etc. | + | | | + | + | + | | | + | |
| Maladie sérique (pseudo) | + | | | | + | + | + | + | + | |
| Réactions hématologiques réversibles | | | | | | | | | | |
| Anémie, test de Coombs+ | + | + | + | + | | + | + | + | + | |
| Thrombopénie | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Éosinophilie | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Leucopénie | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Pancytopénie | | | | | | | | + | | |
| Agranulocytose | | | | | | | | + | + | |
| Thrombocytose | | | | | | | | + | + | |
| Troubles de la coagulation (↓ TP, ↑ TS) | + | | | | + | + | | + | + | |
| *Manifestations cutanées* | | | | | | | | | | |
| Éruption cutanée maculopapuleuse | | | + | + | + | + | + | + | | + |
| Dermatite exfoliative | | | + | + | | | | + | + | |
| Érythème polymorphe | | | + | + | + | + | | + | + | |
| Syndrome de Stevens-Johnson | | | + | + | + | + | | + | + | |
| *Troubles digestifs* | | | | | | | | | | |
| Nausées, vomissements | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Diarrhées, douleurs abdominales | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Colite à *Clostridium difficile* | | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Candidose | | | + | + | | + | + | | + | |
| Atteintes hépatiques | | | | | | | | | | |
| Hépatite | | + | + | + | | + | | | + | |
| ↑ transitoire des transaminases | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| ↑ transitoire des phosphatases alcalines | | | | + | | | | | + | + |
| *Troubles neurologiques* | | | | | | | | | | |
| Encéphalopathies [b] | + | + | | + | + | + | + | + | + | |
| Céphalées | + | | | | | + | | + | + | |
| Crises convulsives | | | | | | | | | + | |
| Atteinte rénale | | | | | | | | | | |
| ↑ créatininémie | + | | + | | | | + | + | + | |
| Néphrite interstitielle aiguë | | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Oligoanurie, insuffisance rénale | | | | | | | | | + | |
| Atteinte cardiaque | + | | | | | | | | | |
| Troubles musculosquelettiques | | | | | | | | | | |
| Arthralgie, myalgie, etc. | | | | | | | | + | | |
| *Manifestations sensorielles* | | | | | | | | | | |
| ↓ audition, modification du goût | | | | | | | | | + | |
| Troubles ioniques | | | | | | | | | | |
| Hypokaliémie réversible | | | | | + | + | + | + | | |
| Formes injectables | | | | | | | | | | |
| Réaction locale, phlébite | + | + | | | + | + | + | + | + | |

PEN : pénicilline G ; OXA : oxacilline ; AMX : amoxicilline ; AMC : amoxicilline + clavulanate ; TIC : ticarcilline ; TCC : ticarcilline + clavulanate ; PIP : pipéracilline ; TZP : pipéracilline + tazobactam ; TEM : témocilline ; MEC : mécillinam.
+ : signalé ; TP : taux de prothrombine ; TS : temps de sédimentation.
[a] Choc anaphylactique exceptionnel.
[b] Troubles de conscience, mouvements anormaux, crises convulsives en cas de forte dose surtout chez l'insuffisant rénal.

et microbiologique de la témocilline était de 97 % et n'était donc pas affectée par la production de BLSE ou d'AmpC, faisant de la témocilline une alternative possible pour épargner les carbapénèmes [54].

Parmi les nouvelles associations bêtalactamines et inhibiteurs de bêtalactamases, certaines sont actuellement en essais cliniques de phase 3. C'est le cas de l'association ceftolozane et tazobactam, dont l'efficacité du traitement (1,5 g/8 h) en association avec le métronidazole (500 mg/8 h) a été comparée à celle du méropénème (1 g/8 h) chez 993 patients présentant des infections abdominales compliquées. Cette association s'est révélée non inférieure au traitement par méropénème, avec une efficacité clinique également élevée même en présence d'entérobactéries productrices de BLSE (95,8 % de succès clinique pour l'association ceftozolane-tazobactam versus 88,5 % avec le méropénème). Une autre étude de phase 3 a montré la non-infériorité du traitement par l'association ceftozolane-tazobactam (1,5 g/8 h) versus un traitement par levofloxacine (750 mg/j) chez 1083 patients présentant des infections urinaires compliquées [5]. L'association ceftazidime-avibactam est actuellement en essai clinique de

phase 3, notamment dans le traitement des pneumopathies nosocomiales, versus un traitement par méropénème. Les résultats ne sont pas connus à ce jour. Ces deux nouvelles associations semblent bien tolérées et sont prometteuses pour le traitement des infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes.

## ■ Conclusion

Malgré l'augmentation du pourcentage de souches résistantes aux antibiotiques, les pénicillines restent des molécules recommandées à la fois dans les traitements probabilistes et dans les traitements d'infections documentées. L'émergence de résistances touchant les autres bêtalactamines, céphalosporines et carbapénèmes, et les quinolones leur donne un regain d'intérêt. Elles permettent d'éviter l'utilisation de molécules à spectre trop large dans les infections communautaires et offrent des possibilités de réduction de spectre antibactérien dans les infections documentées.

Le développement de nouveaux inhibiteurs de bêtalactamases relance la possibilité d'utiliser les céphalosporines plutôt que les pénicillines pour traiter des infections à bactéries multirésistantes. Leur application entre dans des indications précises et, dans de nombreuses situations cliniques, les pénicillines restent utiles.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## ■ Références


[1] Tillett WS, Mc Cormack JE, Cambier J. The use of penicillin in the local treatment of pneumococcal empyema. *J Clin Invest* 1945;**24**:595–610.

[2] Griffith GC, Levinson DC. Subacute bacterial endocarditis; a report on 57 patients treated with massive doses of penicillin. *Calif Med* 1949;**71**:403–8.

[3] Bryskier A. Pénicillines. In: Bryskier A, editor. *Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques*. Paris: Ellipse; 1999. p. 157–224.

[4] Bush K. A resurgence of β-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2015;**46**:483–93.

[5] Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β-lactam/β-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;**46**:266–71.

[6] Brown RP, Aplin RT, Schofield CJ. Inhibition of TEM-2 beta-lactamase from *Escherichia coli* by clavulanic acid: observation of intermediates by electrospray ionization mass spectrometry. *Biochemistry* 1996;**35**:12421–32.

[7] Chen Y, Shoichet B, Bonnet R. Structure, function, and inhibition along the reaction coordinate of CTX-M beta-lactamases. *J Am Chem Soc* 2005;**127**:5423–34.

[8] Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non-β-lactam β-lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;**109**:11663–8.

[9] Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;**289**:321–31.

[10] Huovinen P, Huovinen S, Jacoby GA. Sequence of PSE-2 beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;**32**:134–6.

[11] Jaurin B, Grundström T. *ampC* cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;**78**:4897–901.

[12] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:969–76.

[13] Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:2355–9.

[14] Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, Felmingham D. Global distribution of TEM-1 and ROB-1 beta-lactamases in *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2005;**54**:773–6.

[15] Cole MJ, Unemo M, Grigorjev V, Quaye N, Woodford N. Genetic diversity of blaTEM alleles, antimicrobial susceptibility and molecular epidemiological characteristics of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:3238–43.

[16] Cantón R, González-Alba JM, Galán JG. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Front Microbiol* 2012;**3**:110.

[17] Jacquier H, Marcadé G, Raffoux E, Dombret H, Woerther PL, Donay JL, et al. In vivo selection of a complex mutant TEM (CMT) from an inhibitor-resistant TEM (IRT) during ceftazidime therapy. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:2792–6.

[18] Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;**18**:413–31.

[19] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1211–33.

[20] Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P. OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:2188–95.

[21] Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. Molecular and biochemical characterization of OXA-45, an extended-spectrum class 2d' beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:2859–63.

[22] Goffin C, Ghuysen JM. Multimodular penicillin-binding proteins: an enigmatic family of orthologs and paralogs. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;**62**:1079–93.

[23] Tomasz A, Drugeon HB, de Lencastre HM, Jabes D, McDougall L, Bille J. New mechanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the *PBP 2a* gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;**33**:1869–74.

[24] Dordel J, Kim C, Chung M, Pardos de la Gándara M, Holden MT, Parkhill J, et al. Novel determinants of antibiotic resistance: identification of mutated loci in highly methicillin-resistant subpopulations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MBio* 2014;**5**:e01000.

[25] Fani F, Leprohon P, Légaré D, Ouellette M. Whole genome sequencing of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* reveals mutations in penicillin-binding proteins and in a putative iron permease. *Genome Biol* 2011;**12**:R115.

[26] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Recommandations 2015 V2.0 juillet. Paris: Société française de microbiologie; 2015.

[27] Arbeloa A, Segal H, Hugonnet JE, Josseaume N, Dubost L, Brouard JP, et al. Role of class A penicillin-binding proteins in PBP5-mediated beta-lactam resistance in *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 2004;**186**:1221–8.

[28] Rybkine T, Mainardi J-L, Sougakoff W, Collatz E, Gutmann L. Penicillin-binding protein 5 sequence alterations in clinical isolates of *Enterococcus faecium* with different levels of β-lactam resistance. *J Infect Dis* 1998;**178**:159–63.

[29] Mainardi JL. Bêtalactamines et entérocoques. In: Courvalin P, Leclerc R, editors. *Antibiogramme*. Paris: Éditions ESKA; 2012. p. 157–64.

[30] Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J Antimicrob Chemother* 1995;**36**:335–42.

[31] Skaare D, Lia A, Hannisdal A, Tveten Y, Matuschek E, Kahlmeter G, et al. *Haemophilus influenzae* with non-beta-lactamase-mediated beta-lactam resistance: easy to find but hard to categorize. *J Clin Microbiol* 2015;**53**:3589–95.

[32] Karch A, Vogel U, Claus H. Role of *penA* polymorphisms for penicillin susceptibility in *Neisseria lactamica* and *Neisseria meningitidis*. *Int J Med Microbiol* 2015;**305**:729–35.

[33] Centre national de référence des méningocoques. Rapport d'activité 2014. www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/ra2014-cnrm_final_web.pdf.

[34] Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 1994;**264**:382–8.

[35] Delcour AH. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochim Biophys Acta* 2009;**1794**:808–16.

[36] Hernández-Allés S, Conejo Md, Pascual A, Tomás JM, Benedí VJ, Martínez-Martínez L. Relationship between outer membrane alterations and susceptibility to antimicrobial agents in isogenic strains of *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46**:273–7.

[37] Lee CH, Chia JH, Chu C, Wu TL, Liu JW, Su LH. In vivo selection of OmpK35-deficient mutant after cefuroxime therapy for primary liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006;**58**:857–60.

[38] Nikaido H, Pagès JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2012;**36**:340–63.

[39] Kim JS, Jeong H, Song S, Kim HY, Lee K, Hyun J, et al. Structure of the tripartite multidrug efflux pump AcrAB-TolC suggests an alternative assembly mode. *Mol Cells* 2015;**38**:180–6.
[40] Kaczmarek FS, Gootz TD, Dib-Hajj F, Shang W, Hallowell S, Cronan M. Genetic and molecular characterization of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:1630–9.
[41] Chambers HF. Penicillins and beta-lactam inhibitors. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice in infectious diseases*. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 309–22.
[42] Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014;**69**:303–8.
[43] Bush K. Beta-lactams antibiotics: penicillins. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. *Antibiotic and chemotherapy*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 200–25.
[44] Vanhoof R, Gordts B, Dierickx R, Coignau H, Butzler JP. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;**18**:118–21.
[45] Dubreuil L. Anaérobies à Gram négatif. In: Courvalin P, Leclerc R, editors. *Antibiogramme*. Paris: Éditions ESKA; 2012. p. 647–62.
[46] Pons JL, Barbut F. Anaérobies à Gram positif. In: Courvalin P, Leclerc R, editors. *Antibiogramme*. Paris: Éditions ESKA; 2012. p. 637–46.
[47] Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Cantón R, CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* recovered in Spanish medical centres: results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;**46**:502–10.
[48] Mainardi JL Nouvelles associations bêta-lactamines-inhibiteurs de bêtalactamases. Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, 14-15 décembre 2015, Paris.
[49] Genaro JM, Basch HI. Activity of selected penicillins in vitro and in experimental bacterial infections in mice. *Appl Microbiol* 1967;**15**:566–8.
[50] Maggi RG, Kempf VA, Chomel BB, Breitschwerdt EB. *Bartonella*. In: Versalovic J, Caroll KC, funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 786–8.
[51] Tajada P, Gomez-Graces JL, Alós JI, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 beta-lactam agents and combinations with beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:1924–5.
[52] Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother* 2009;**63**:243–5.
[53] Gobernado M, Canton E. Comparative in vitro activity of temocillin. *Drugs* 1985;**29**:24–31.
[54] Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011;**66**:2628–31.
[55] Mazzulli T, Skulnick M, Small G, Marshall W, Hoban DJ, Zhanel GG, et al. Susceptibility of community Gram-negative urinary tract isolates to mecillinam and other oral agents. *Can J Infect Dis* 2001;**12**:289–92.
[56] Neu HC. Amdinocillin: a novel penicillin. Antibacterial activity, pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy* 1985;**5**:1–10.
[57] Imtiaz U, Billings EM, Knox JR, Mobashery S. A structure-based analysis of the inhibition of class A beta-lactamases by sulbactam. *Biochemistry* 1994;**33**:5728–38.
[58] Rossi B, Soubirou JF, Chau F, Massias L, Dion S, Lepeule R, et al. Cefotaxime and amoxicillin-clavulanate synergism against extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in a murine model of urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**60**:424–30.
[59] Boggan JC, Navar-Boggan AM, Jhaveri R. Pediatric-specific antimicrobial susceptibility data and empiric antibiotic selection. *Pediatrics* 2012;**130**:e615–22.
[60] Sifré E, Salha BA, Ducournau A, Floch P, Chardon H, Mégraud F, et al. EUCAST recommendations for antimicrobial susceptibility testing applied to the three main *Campylobacter species* isolated in humans. *J Microbiol Methods* 2011;**119**:206–13.
[61] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N. Comparative in vitro activity of sulfametrole/trimethoprim and sulfamethoxazole/trimethoprim and other agents against multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014;**69**:1050–6.
[62] Kuck NA, Jacobus NV, Spengler MD, Testa RT. In vitro activity of piperacillin/tazobactam against isolates from patients enrolled in clinical trials. *Int J Antimicrob Agents* 1996;**7**:15–21.
[63] Yao JD, Moellering RC. Antibacterial agents. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 1043–81.
[64] Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, Jones RN. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more -lactamases and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying various staphylococcal cassette chromosome mec types. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:4779–85.
[65] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). www.agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php.
[66] Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;**10**:e0116769.
[67] Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, Société de pathologie de langue française, Groupe de pathologie infectieuse de langue française. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. 2011. www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf.
[68] Rammelkamp CH, Keefer CS. The absorption, excretion, and distribution of penicillin. *Clin Invest* 1943;**22**:425–37.
[69] Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of b-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:2577–83.
[70] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1–12.
[71] Spyker DA, Rugloski RJ, Vann RL, O'Brien WM. Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;**11**:132–41.
[72] Hares MM, Hegarty A, Tomkyns J, Burdon DW, Keighley MR. A study of the biliary excretion of mecillinam in patients with biliary disease. *J Antimicrob Chemother* 1982;**93**:217–22.
[73] Base de données publique des médicaments. www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.
[74] Jeppesen N, Frimodt-Møller C. Serum concentrations and penetration into prostate of mecillinam and ampicillin. *Curr Med Res Opin* 1984;**9**:213–8.
[75] Altemeier WA, Culbertson WR, Sherman R, Cole W, Elstun W, Fultz CT. Critical reevaluation of antibiotic therapy in surgery. *JAMA* 1955;**157**:305–9.
[76] Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibioprophylaxy in surgery and interventional medicine (adult patients). Actualization 2010. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;**30**:168–90.
[77] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;**36**:3075–128.
[78] Portier H, Beytout J. Preventive antibiotherapy for splenectomized and asplenic patients. Recent recommendations. *Med Mal Infect* 2004;**34**(Suppl. 1):S67–8.
[79] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Actualisation 2015. www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information.
[80] Société de pathologie infectieuse de langue française 2015. Recommandations. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014. www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf.
[81] Chidiac C, pour le groupe de travail de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandations. Systemic antibiotherapy for the treatment of lower respiratory tract infections. Community acquired pneumonia, acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis. *Med Mal Infect* 2011;**41**:221–8.
[82] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations. Prescriptions des antibiotiques en pratique buccodentaire. 2011. www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/%28offset%29/5.
[83] Société de pathologie infectieuse de langue française et Société française de dermatologie. Conférence de consensus. Érysipèle et fasciite nécrosante: prise en charge. *Med Mal Infect* 2000;**30**:254–6.

[84] Société francophone de médecine d'urgence. Conférence de consensus. Prise en charge des plaies aux urgences. 2005. www.sfmu.org/upload/consensus/cc_plaies.pdf.

[85] Société de pathologie infectieuse de langue française, Société française de dermatologie, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales et Société française de lutte contre le sida. Communiqué. Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline ± doxycycline. 2014. www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-traitement-syphilis.pdf.

[86] Haute Autorité de santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Méthode recommandations pour la pratique clinique. 2014. www.has-sante.fr.

[87] Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM, Laterre PF, et al. Recommandations. Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Reanim* 2015;**1**:75–99.

[88] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;**61**:646–64.

[89] Société de pathologie infectieuse de langue française. Conférence de consensus. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). *Med Mal Infect* 2009;**39**:175–86.

[90] Friefeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:e56–93.

[91] Information conseil adaptation rénale. Groupe de prescription et rein. www.sitegpr.com.

[92] Westphal JF, Brogard JM. Clinical pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1993;**24**:46–58.

[93] Cavallo JD, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-004-C-10 2004: 53p.

[94] Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:1721–9.

[95] European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance Report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf.

[96] Rapport d'activité du CNR Gonocoques 2013. www.institutfournier.org/attachments/article/57/Rapport%20d%27activit%C3%A9_CNR%20gonocoques_2013.pdf.

[97] Gaillot O. Rapport d'activité du CNR Haemophilus influenzae, 2013. www.biologiepathologie.chru-lille.fr/organisation-fbp/Rapport_CNR_Hi_2013_web.pdf.

[98] Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 2009;**27**:6–11.

[99] Nicole LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46**(Suppl. 1):35–9.

[100] Søraas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jenum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *Plos One* 2014;**9**:e85889.

## Pour en savoir plus

PubChem. www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

D. Lebrun, Assistante spécialisée de médecine interne, immunologie clinique, maladies infectieuses.
Service de médecine interne, maladies infectieuses, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, 51092 Reims, France.
Service de médecine interne, maladies infectieuses, CH de Charleville-Mézières, 08000 Charleville-Mézières, France.

M. Bonnet, Praticien hospitalier.
Dispensation médicaments, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, 51092 Reims, France.

A. Limelette, Praticien hospitalier.
Laboratoire de bactériologie-virologie hygiène, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, rue du Général-Koenig, 51092 Reims, France.

C. de Champs, Professeur des Universités, praticien hospitalier (cdechamps@chu-reims.fr).
Laboratoire de bactériologie-virologie hygiène, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, rue du Général-Koenig, 51092 Reims, France.
UFR médecine, SFR CAP-Santé, EA 4687, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51095 Reims, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lebrun D, Bonnet M, Limelette A, de Champs C. Pénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases. EMC - Maladies infectieuses 2017;14(1):1-16 [Article 8-004-B-50].

**Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :**

## 1 autoévaluation

***Cliquez ici***





# Infections à herpèsvirus humains 6 et 7

H. Agut, A. Gautheret-Dejean, P. Bonnafous

*Les herpèsvirus humains 6 et 7 (HHV-6, HHV-7) ont été découverts en 1986 et 1990, respectivement. Récemment, deux espèces virales distinctes, HHV-6A et HHV-6B, ont été reconnues au sein de l'ensemble des HHV-6. Ces trois virus génétiquement proches appartiennent à la sous-famille des* Betaherpesvirinae *et ont un tropisme cellulaire étendu in vivo, incluant les lymphocytes T et les cellules du système nerveux central. Ils sont ubiquistes, infectant chroniquement et le plus souvent de façon asymptomatique la quasi-totalité de la population générale adulte. Le HHV-6B est l'agent étiologique de l'exanthème subit ou sixième maladie. Le HHV-6A et le HHV-6B sont aussi impliqués dans des affections opportunistes des patients immunodéprimés, provoquant en particulier des encéphalites, des hépatites, des insuffisances médullaires. Leur implication dans des affections chroniques telles que la sclérose en plaques, des myocardiopathies ou des thyroïdites est plus difficile à établir. Le pouvoir pathogène du HHV-7, moins exploré, semble beaucoup plus modeste. La découverte d'une intégration chromosomique des HHV-6A et 6B, transmissible de façon héréditaire et présente chez environ 1 % de la population générale, pose la question des éventuelles maladies associées. Le diagnostic des infections aiguës à HHV-6A, HHV-6B et HHV-7 se fonde principalement sur l'amplification génique (PCR), qui permet la détection et la quantification du génome viral, alors que la sérologie est indiquée essentiellement en cas de primo-infection. La sensibilité de ces virus à des médicaments antiherpétiques aussi actifs contre le cytomégalovirus, tels que le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir, offre la possibilité d'un traitement spécifique dans les formes graves d'infection aiguë.*



**Mots-clés :** Lymphocyte T ; Système nerveux central ; Exanthème subit ; Infections opportunistes ; Amplification génique (PCR) ; Chimiothérapie antivirale ; Intégration chromosomique

*Plan*



## Introduction

L'herpèsvirus humain 6 (HHV-6) a été découvert fortuitement en 1986 dans des cultures de lymphocytes sanguins pratiquées à la recherche de nouveaux rétrovirus [1]. Le HHV-7, génétiquement très proche du HHV-6, a été isolé dans des conditions analogues en 1990 [2]. En 2014, des arguments convergents issus d'études phénotypiques et génétiques ont conduit à reconnaître deux espèces distinctes, HHV-6 A et HHV-6B, dans l'ensemble des virus collectivement regroupés sous le vocable HHV-6 [3]. Ces trois virus sont très répandus dans la population générale mondiale. Comme les autres herpèsvirus, ils persistent indéfiniment dans l'organisme infecté et peuvent donner lieu à des réactivations, asymptomatiques ou associées à des signes cliniques plus ou moins sévères. La variabilité de l'expression clinique aussi bien que la prévalence élevée de l'infection et sa chronicité à vie expliquent les difficultés actuelles à circonscrire précisément le rôle pathogène des trois virus. Cette question reste cependant importante pour deux raisons au moins : l'existence pour les HHV-6A et HHV-6B de formes graves d'infections aiguës correspondant à des primo-infections ou des réactivations ; la possibilité d'utiliser, dans ces formes graves, une chimiothérapie spécifique qui a fait ses preuves contre le cytomégalovirus (CMV), un virus de la même sous-famille virale que les HHV-6A, HHV-6B et HHV-7.

## Propriétés des virus

Le HHV-6 et le HHV-7 sont des virus enveloppés d'environ 160 à 200 nanomètres de diamètre, ayant pour génome un acide désoxyribonucléique (ADN) linéaire bicaténaire [4]. Les longueurs



Volume 14 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(16)73762-8

respectives des ADN du HHV-6A, du HHV-6B et du HHV-7 sont d'environ 159, 165 et 145 kilobases [5]. Malgré leurs différences de taille, ces génomes présentent de grandes homologies entre eux, et les trois virus sont classés ensemble dans le genre *Roseolovirus*. Ces génomes sont également proches de celui du CMV, les quatre virus étant regroupés dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae*. Les particules virales (ou virions) comportent, de l'extérieur vers l'intérieur, l'enveloppe portant des glycoprotéines virales, le tégument et la nucléocapside contenant l'ADN. La présence de l'enveloppe lipidique confère à ces virus une faible résistance aux agents inactivateurs chimiques ou physiques. Les deux espèces du HHV-6 se distinguent l'une de l'autre par des différences bien établies de propriétés de culture, de séquence génomique et d'antigénicité [3]. Une telle distinction n'existe pas pour le HHV-7, bien que des souches prototypes différentes aient été identifiées [6].

In vivo les HHV-6A et HHV-6B infectent les lymphocytes T, particulièrement les lymphocytes CD4+, mais aussi de nombreuses autres cellules : monocytes-macrophages, lymphocytes T CD8+, cellules hématopoïétiques, cellules épithéliales du rein et des glandes salivaires, cellules endothéliales, cellules microgliales, oligodendrocytes, astrocytes. La molécule CD46 est un récepteur cellulaire du HHV-6A, alors que la molécule CD134 joue ce rôle pour le HHV-6B [7, 8]. Le HHV-7 a un tropisme sélectif pour les lymphocytes T CD4+, et le CD4 est utilisé comme récepteur par ce virus [9]. In vivo, le HHV-7 est trouvé dans les glandes salivaires, la peau et de nombreux autres organes.

Au laboratoire, l'isolement des deux espèces de HHV-6 et leur propagation en série sont obtenus le plus efficacement avec les cellules mononucléées sanguines de donneurs sains. L'adaptation à des lignées cellulaires est possible pour certains isolats mais n'est pas une propriété générale. Le HHV-7 est isolé au mieux dans des cultures de lymphocytes CD4+ sanguins purifiés, mais cette culture est difficile, avec souvent l'absence d'effet cytopathique, et l'adaptation aux lignées lymphocytaires est inconstante. Dans tous les cas, les stocks viraux obtenus ont un faible titre infectieux. On ne connaît pour l'instant aucun modèle animal naturel d'infection productive par ces virus, mais des souris transgéniques exprimant le CD46 humain ont pu être infectées expérimentalement au niveau cérébral avec du HHV-6A [10].

# ■ Physiopathologie

Après pénétration du virus dans les cellules cibles, l'ADN viral migre dans le noyau où se déroulent les étapes essentielles de la réplication, comportant en particulier les trois phases classiques de transcription et expression géniques des herpèsvirus : très précoce, précoce et tardive. La nucléocapside est assemblée et s'associe au tégument dans le noyau avant d'acquérir l'enveloppe dans des vacuoles cytoplasmiques dérivées de l'appareil de Golgi. Ces vacuoles libèrent ensuite les virions à la membrane cellulaire [11].

Le mode de réplication décrit correspond au cycle lytique (ou productif) conduisant à la mort des cellules hôtes et à la production du virus qui va disséminer dans l'organisme, au moment de la primo-infection ou lors de réactivations. Après la primo-infection, les deux espèces de HHV-6 et le HHV-7 persistent à l'état latent dans différents sites et cellules de l'organisme, en particulier les monocytes-macrophages [12]. La nature de cette latence reste à préciser et pourrait varier selon les cellules hôtes : présence du seul génome viral avec expression minimale de quelques gènes, cycle réplicatif bloqué à une étape intermédiaire ou cycle réplicatif complet mais maîtrisé et compatible avec la survie prolongée de la cellule hôte. L'intégration de l'ADN des HHV-6A et HHV-6B dans les chromosomes cellulaires est un phénomène original au sein des herpèsvirus humains, présent chez environ 1 % de la population générale [13]. Il se traduit par la présence du génome viral lié de façon covalente à l'ADN cellulaire dans toutes les cellules de l'organisme et la possibilité d'une transmission verticale de l'infection par les cellules germinales. À partir de l'état de latence, y compris sous forme intégrée aux chromosomes, les HHV-6 et HHV-7 peuvent se réactiver, ce qui se manifeste par la réapparition de virus infectieux dans le sang et dans d'autres compartiments biologiques tels que la salive.

Malgré la présence d'une réponse immune induite dès la primo-infection, la réinfection par des souches virales exogènes de la même espèce virale est possible, et ces souches coexistent avec les souches virales homologues déjà présentes de façon latente, ce qui pourrait engendrer des événements de recombinaison génétique [14].

# ■ Épidémiologie

Les HHV-6A et B, et le HHV-7 sont des virus ubiquistes très répandus dans la population générale, l'homme étant le seul hôte naturel [11]. La transmission des virus se fait essentiellement par le biais d'échanges salivaires très précocement dans la vie. L'allaitement maternel ne paraît pas impliqué dans la transmission des HHV-6A et B, alors que la présence du HHV-7 dans le lait maternel a été démontrée, suggérant une possible transmission par cette voie [15]. La transmission sexuelle de ces virus n'a pas été démontrée à la différence de la transmission du HHV-6 in utero qui serait souvent associée à la présence de l'ADN viral intégré aux chromosomes parentaux de la mère [16]. La transmission du HHV-6 par des greffes d'organes a été aussi rapportée [17]. En revanche, la transmission par les produits sanguins labiles n'a jamais été décrite.

Classiquement, la primo-infection à HHV-6B survient dans la première enfance entre 6 mois et 3 ans ; elle précède habituellement de quelques mois ou années les primo-infections à HHV-7 et à HHV-6A. Ainsi, les anticorps anti-HHV-6 réapparaissent dès l'âge de 6 mois quand disparaissent les anticorps maternels, alors que l'âge moyen de la séroconversion vis-à-vis du HHV-7 est un peu plus tardif. L'absence de tests sérologiques spécifiques pour chacune des deux espèces de HHV-6 empêche d'avoir actuellement une idée exacte de l'âge moyen et de la fréquence de la primo-infection à HHV-6A. Passé la première enfance, la prévalence de l'infection par le HHV-6B et le HHV-7 est très élevée, dépassant 90 % dans la population générale adulte. L'infection par le HHV-6A paraît fréquente elle aussi, mais cette fréquence n'est pas connue avec précision pour l'instant.

# ■ Pouvoir pathogène

## Primo-infection

Si de nombreuses primo-infections à HHV-6A, HHV-6B et HHV-7 sont asymptomatiques, la primo-infection à HHV-6B est souvent spécifiquement associée à un exanthème subit (encore appelé roséole infantile ou sixième maladie), affection aiguë bénigne du très jeune enfant [18, 19] (Tableau 1). Cette maladie, survenant dans la majorité des cas entre 6 mois et 3 ans, associe typiquement deux éléments successifs : d'abord une fièvre élevée avec peu de signes concomitants pendant 3 à 5 jours, puis une éruption rubéoliforme du cou et du tronc qui apparaît lors de la défervescence thermique et qui dure de 1 à 2 jours. L'évolution est en règle favorable mais des convulsions sont fréquemment observées. La primo-infection à HHV-6B peut revêtir des aspects moins spécifiques et éventuellement plus graves avec des fièvres isolées, des méningoencéphalites, des atteintes hépatiques, des syndromes mononucléosiques, des syndromes d'activation macrophagique [20–23]. En particulier, certaines encéphalites associées à une primo-infection à HHV-6B peuvent avoir une évolution défavorable, conduisant au décès ou à des séquelles neurologiques importantes [24, 25]. Dans ce contexte est discuté aussi le rôle du HHV-6B dans la survenue de cas sévères d'épilepsie temporale chez l'enfant. Au cours de la primo-infection, le HHV-6B est isolé des cellules mononucléées sanguines à la phase aiguë de la maladie, et on observe une séroconversion avec synthèse d'immunoglobulines M (IgM) anti-HHV-6. Des cas de primo-infections symptomatiques dues à HHV-6A ont été rapportés mais moins fréquemment que dans le cas de HHV-6B [26, 27]. L'infection congénitale à HHV-6, conséquence de la primo-infection du fœtus

**Tableau 1.**
Syndromes cliniques associés aux infections à herpèsvirus humains 6A et 6B (HHV-6A, HHV-6B).

| Stade de l'infection virale | Association démontrée [b] | Association hypothétique ou à confirmer |
|---|---|---|
| Infection congénitale | – | Anomalies du développement neuropsychique du jeune enfant |
| Primo-infection postnatale | Exanthème subit (roséole infantile, sixième maladie) pour le HHV-6B<br>Fièvre<br>Convulsions<br>Syndromes respiratoires et digestifs bénins<br>Thrombopénie<br>Syndrome mononucléosique<br>Encéphalite<br>Hépatite, colite | Exanthème subit pour le HHV-6A<br>Syndrome d'activation macrophagique<br>Épilepsie temporale |
| Réactivation | Fièvre<br>Rash cutané<br>Thrombopénie, leucopénie, anémie<br>Insuffisance médullaire<br>Encéphalite, déficit neurocognitif<br>Hépatite, colite, gastroentérite<br>Rétinite<br>Pneumopathie<br>Syndrome d'hypersensibilité induit par les médicaments (DRESS) | Épilepsie temporale<br>Rejet de greffon<br>Réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)<br>Microangiopathie thrombotique |
| Infection chronique | – | Sclérose en plaques<br>Thyroïdite de Hashimoto<br>Myocardite, cardiomyopathie chronique<br>Accélération de l'évolution vers le sida en cas d'infection à VIH pour le HHV-6A |
| Intégration chromosomique [a] | – | Risque accru d'angine de poitrine<br>Risque accru d'infection congénitale à HHV-6 |

DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; sida : syndrome de l'immunodéficience acquise.
[a] Concerne environ 1 % de la population.
[b] Les formes les plus sévères sont le plus souvent associées à une immunodépression.

durant la grossesse par le HHV-6A ou le HHV-6B, est retrouvée chez environ 1 % des nouveau-nés, une fréquence comparable à celle de l'infection congénitale à CMV. À la différence du CMV, l'infection congénitale à HHV-6 ne paraît jamais associée à des signes cliniques précoces à la naissance, mais un retentissement sur le développement neuropsychique de l'enfant a été évoqué [28]. Autre différence, elle est liée épidémiologiquement à l'existence d'une intégration chromosomique du HHV-6 chez la mère par un mécanisme encore inexpliqué et alors même que cette intégration reste un phénomène peu fréquent chez l'adulte [16].

Les primo-infections apparentes à HHV-7 sont mal connues, à l'exception de quelques cas possibles d'exanthème subit [29]. Des syndromes mononucléosiques, des convulsions ou d'autres formes d'atteintes neurologiques ont été aussi rapportés au HHV-7 dans des études de portée limitée, alors que l'association au pityriasis rosé de Gibert reste très discutée [30, 31].

## Réactivations et infection chronique

Les HHV-6A et B sont les agents d'infections opportunistes observées lors des états d'immunodépression, principalement dans le contexte d'une réactivation de ces virus à partir de leur état de latence (Tableau 1). Les maladies observées sont diverses, incluant des fièvres avec rash et cytopénie, des pneumopathies, des hépatites et des encéphalites chez les patients transplantés, des colites et des rétinites chez les sidéens [32–34]. Les formes les plus emblématiques de ces maladies opportunistes sont actuellement l'encéphalite limbique, les dysfonctionnements neurocognitifs et le retard à la prise de greffe observé chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques [35, 36]. Les réactivations des HHV-6A et B sont aussi détectées chez les greffés d'organes solides, mais l'association à des maladies graves y paraît moins fréquente que chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques [37]. Le CMV est fréquemment associé aux HHV-6A ou B au cours de ces maladies, et la responsabilité de l'atteinte clinique ne peut, dans de nombreux cas, leur être imputée exclusivement. La réactivation des HHV-6A et B est parfois associée à un rejet aigu de l'organe greffé, mais il reste difficile de savoir si la réactivation virale est la cause du rejet ou une simple conséquence des phénomènes dysimmunitaires concomitants.

Le rôle du HHV-6A comme cofacteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans l'évolution vers le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) s'appuie avant tout sur des arguments expérimentaux : infection mixte des lymphocytes $CD4^+$ par les deux virus, induction de l'expression du récepteur CD4 par le HHV-6 dans les lymphocytes $CD8^+$ et les cellules *natural killer* (NK) qui deviendraient ainsi sensibles au VIH, transactivation des gènes du VIH par le HHV-6 [38]. Cependant, si le HHV-6 est fréquemment détecté et à l'origine d'infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH, son rôle aggravant dans la survenue du sida n'a jamais été formellement démontré.

Le syndrome d'hypersensibilité induit par les médicaments, plus connu sous son acronyme anglo-saxon DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), paraît souvent associé à des réactivations du HHV-6B, au point que cette association est utilisée comme critère de diagnostic de DRESS par les auteurs japonais [39]. La maladie survenant après la prise de certains médicaments, tels que des antibiotiques ou des anticonvulsivants, comporte à différents degrés de la fièvre, un rash cutané, des adénopathies, une cytolyse hépatique, une hyperéosinophilie sanguine et une atteinte marquée de l'état général. Il a été montré que certains médicaments inducteurs de DRESS stimulent expérimentalement la réplication du HHV-6B, ce qui pourrait ainsi être le *primum movens* de la maladie [40].

L'association entre les deux espèces de HHV-6 et les tumeurs du tissu lymphoïde a été évoquée à partir de leur pouvoir oncogène expérimental décrit sur des cellules murines au laboratoire et, plus récemment, de leur capacité d'intégration aux chromosomes cellulaires. Chez l'homme, le génome viral a été retrouvé dans le tissu tumoral dans les lymphomes et la maladie de Hodgkin, parfois sous une forme intégrée au génome cellulaire [41, 42]. Cependant, l'étude de sujets témoins indemnes de ces maladies montre que les HHV-6A et HHV-6B sont aussi fréquemment détectés dans le tissu lymphoïde en l'absence de tumeur [43].

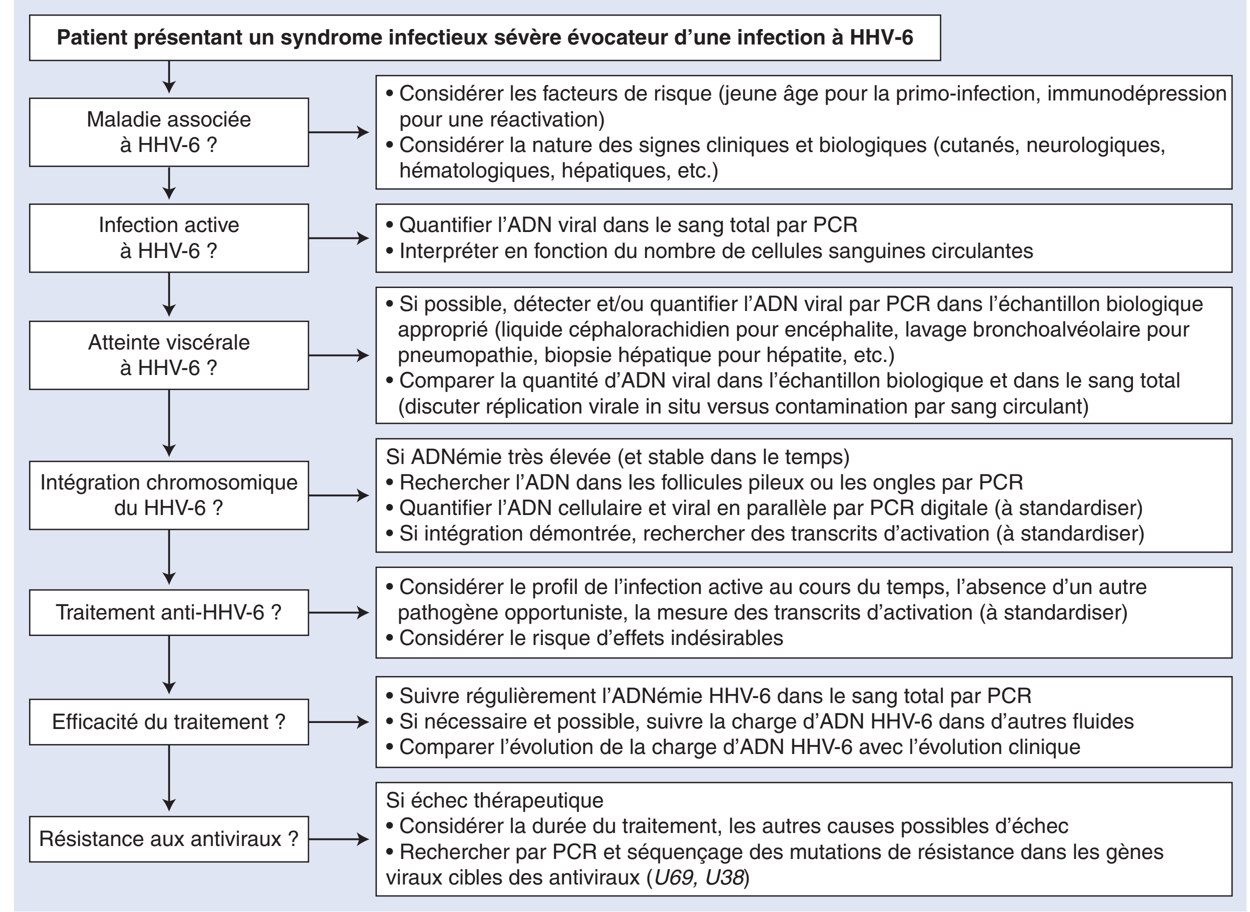



**Figure 1.** Arbre décisionnel. Diagnostic et traitement d'une infection sévère à herpèsvirus humains 6A ou 6B (HHV-6A ou HHV-6B). Le premier impératif est d'évoquer et discuter d'emblée une infection à HHV-6 quand le contexte clinique et biologique s'y prête. L'examen biologique essentiel est la recherche d'une virémie à HHV-6 que l'on quantifie avec la mesure de l'ADNémie virale par amplification génique (PCR). La responsabilité du virus dans une atteinte viscérale particulière peut être confirmée par la mise en évidence d'une réplication virale in situ. La recherche de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral dans le liquide céphalorachidien est indispensable en cas de suspicion d'infection du système nerveux central. Si l'ADNémie est très élevée, l'intégration chromosomique, bien que peu fréquente (1 % de la population générale), doit être évoquée et recherchée car elle est une source de confusion pour le diagnostic et le traitement d'une infection active à HHV-6. Il est rappelé que plusieurs des autres tests virologiques présentés sur ce schéma ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires de virologie médicale et que certains d'entre eux nécessitent d'être développés et standardisés pour l'utilisation diagnostique proposée. Le terme HHV-6 se réfère collectivement aux deux espèces virales HHV-6A et HHV-6B.

Le rôle du HHV-6A et du HHV-6B dans la genèse de maladies auto-immunes a été discuté dans le cas de la sclérose en plaques et, plus récemment, de la thyroïdite de Hashimoto [44, 45]. Concernant la sclérose en plaques, ces virus sont effectivement détectés dans le système nerveux central, en particulier au sein des plaques de démyélinisation, et certaines données sérologiques montrent une plus forte réponse immune antivirale chez les patients, mais le débat reste ouvert. Il en est de même pour le rôle étiologique possible de ces virus dans certaines myocardiopathies ou certaines artériopathies chroniques [46, 47]. Fait nouveau, il vient d'être montré que l'intégration chromosomique des HHV-6A et B, qui jusque-là n'avait été associée à aucune maladie des sujets porteurs, serait un facteur de risque pour le développement d'une angine de poitrine, une donnée à confirmer dans l'avenir [48].

En ce qui concerne le HHV-7, son implication dans des infections opportunistes ainsi que dans certaines tumeurs a été évoquée, mais les données présentées sont fragiles. Paradoxalement, la détection biologique d'une infection à HHV-7 paraît associée à un meilleur pronostic de l'infection à VIH, peut-être simplement parce qu'elle traduit la présence de lymphocytes T $CD4^+$ en nombre suffisant [49].

# ■ Diagnostic

## Objectifs et limitations

Le plus souvent, le diagnostic des infections à HHV-6A, HHV-6B et HHV-7 est entrepris actuellement devant un tableau clinique sévère évoquant une primo-infection ou une réactivation, en fonction de l'état présent des connaissances sur la pathogénicité de ces virus [50]. Le but est de détecter et quantifier la présence du virus dans un organe ou un fluide biologique afin de confirmer la relation de causalité entre l'infection active et la maladie observée, avec la perspective éventuelle d'un traitement antiviral. Dans ce contexte, la priorité doit être donnée au diagnostic direct. Le diagnostic indirect ou sérologique garde un certain intérêt lors de la primo-infection mais, passé cette phase, l'observation d'une séropositivité a une très faible valeur diagnostique du fait de la convergence de plusieurs caractéristiques défavorables : séropositivité très fréquente pour les trois infections dans la population adulte, absence actuelle de discrimination sérologique entre HHV-6A et HHV-6B, absence de signification démontrée des titres d'anticorps en termes de réactivation ou de pathogénicité.

Pour le diagnostic direct des infections à HHV-6A et HHV-6B, l'intégration chromosomique, bien qu'elle ne concerne qu'une minorité de la population, est source de confusion avec une infection active : elle est donc à considérer systématiquement dans les algorithmes de diagnostic et de suivi thérapeutique des infections sévères pouvant bénéficier d'un traitement antiviral spécifique (Fig. 1).

## Diagnostic direct

Le diagnostic direct repose sur l'isolement du virus ou la détection directe des composants viraux. Les échantillons testés sont constitués de sang prélevé avec un anticoagulant (dont la nature

dépend de la technique diagnostique appliquée ensuite), d'autres fluides biologiques ou de biopsies tissulaires.

L'isolement viral en cultures de cellules lymphocytaires est historiquement la méthode de référence [1, 2]. Cependant, il manque de sensibilité, il est coûteux en temps et en personnel, et restreint principalement à des fins de recherche.

Les antigènes viraux de HHV-6 et HHV-7 sont détectables directement dans les cellules ou les tissus infectés, par immunofluorescence ou immunohistochimie grâce à des anticorps monoclonaux [51]. Cette approche, limitée par une sensibilité réduite et la faible disponibilité commerciale d'anticorps performants, reste actuellement elle aussi du domaine de la recherche biomédicale.

C'est la détection des ADN génomiques par amplification génique (PCR) qui est actuellement la technique la plus accessible et la plus sensible. De nombreux systèmes d'amorces et de sondes de détection des produits amplifiés ont été décrits, certains de ces systèmes visant en particulier à détecter plusieurs herpèsvirus différents dans le même échantillon [52]. Les méthodes de PCR quantitative, principalement la technique de PCR en temps réel, permettent de diminuer le risque de contamination par l'ADN amplifié qui était antérieurement la source de résultats faussement positifs, d'apporter une information objective sur la charge virale dans un compartiment donné de l'organisme, et de mesurer les quantités spécifiques des HHV-6A et HHV-6B présents [53]. On distingue une infection active d'une infection latente par la mesure de l'ADNémie sanguine du HHV-6, la limite encore mal définie entre les deux états se situant aux environs de 1000 copies de génome viral par millilitre de sang total prélevé sur EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*). On peut de plus apprécier la dynamique des réactivations par des mesures sériées dans le temps de cette ADNémie. Les HHV-6A, HHV-6B et HHV-7 étant essentiellement des virus intracellulaires, il y a intérêt à exprimer l'ADNémie en fonction du nombre de cellules circulantes pour éviter une sous-estimation de ce paramètre en cas de leucopénie sévère [50]. Une intégration chromosomique est suspectée devant une ADNémie très élevée et stable du HHV-6, de l'ordre d'un million de copies d'ADN génomique par millilitre de sang total (soit grossièrement l'équivalent d'une copie par cellule circulante) ou davantage [4, 13]. Cette intégration chromosomique est confirmée par la présence d'ADN de HHV-6 dans un échantillon de phanères (follicules pileux, ongles) testé en PCR. Le diagnostic d'intégration chromosomique pourrait bénéficier dans l'avenir de la quantification parallèle des ADN viral et cellulaire par PCR digitale (encore appelée numérique) qui utilise de nombreuses microdilutions de l'échantillon et ne nécessite pas le recours à une gamme étalon de référence. Cependant, l'intégration chromosomique peut s'associer à des réactivations virales authentiques qui sont actuellement difficiles à reconnaître, faute de bien maîtriser encore la détection et la quantification des transcrits spécifiques du cycle viral lytique dans les échantillons biologiques [54].

La détection de l'ADN du HHV-6 dans le liquide céphalorachidien est essentielle pour le diagnostic d'une infection active intrathécale, en particulier une encéphalite, dans un contexte clinique pertinent et en ayant soin d'éliminer une intégration chromosomique qui peut conduire là encore à un résultat faussement positif.

Au stade présent de développement des tests moléculaires, leur standardisation incluant l'utilisation d'étalons internationaux et le développement de techniques de quantification des transcrits viraux permettant de confirmer la survenue de réactivations apparaissent indispensables [4].

### Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect de l'infection à HHV-6 s'appuie sur la détection des anticorps sériques spécifiques, immunoglobulines G ou M (IgG ou IgM), effectuée le plus souvent par une technique d'immunofluorescence pratiquée sur des cellules infectées expérimentalement [50]. Des techniques d'immunoblot et des tests de séroneutralisation ont été aussi décrits mais restent du domaine de la recherche. D'une façon générale, la question des réactions croisées entre HHV-6, HHV-7 et CMV n'est pas réglée, et il n'y a pas encore de test spécifique distinguant les infections à HHV-6A de celles à HHV-6B. L'interprétation des résultats sérologiques est facile et pertinente dans deux situations : la primo-infection associée à une séroconversion et à la présence d'IgM spécifiques, la séropositivité signant une infection ancienne et persistante dans le cadre d'une étude de séroprévalence. Dans les autres cas, ni la valeur absolue ni les variations du titre des anticorps sériques ne permettent de conclure au caractère récent d'une infection ou à l'existence d'une réactivation associée aux signes cliniques observés.

## ■ Action des antiviraux

In vitro, la multiplication du HHV-6A, du HHV-6B et du HHV-7 est inhibée par le foscarnet, le ganciclovir, le valganciclovir, et le cidofovir à des concentrations proches de celles utilisées contre le CMV [55, 56]. Il paraît donc licite de proposer ces traitements en monothérapie ou en association dans les formes d'infections graves pour lesquelles le rôle étiologique d'un de ces virus a été formellement établi. En revanche, ces virus sont naturellement résistants à l'aciclovir et au valaciclovir, du fait des concentrations très élevées nécessaires pour aboutir à un effet inhibiteur significatif, concentrations qui ne peuvent être obtenues chez les malades traités. La résistance du HHV-6 aux antiviraux a été décrite expérimentalement, et les mutations responsables identifiées dans les protéines virales cibles des médicaments, une phosphotransférase codée par le gène *U69* et l'ADN polymérase codée par le gène *U38* [57, 58]. L'impact clinique de l'apparition de ces virus résistants paraît très modeste pour l'instant, mais cette notion doit rester à l'esprit en cas d'échec thérapeutique (Fig. 1).

Actuellement, aucune indication médicale n'a été encore reconnue officiellement pour l'initiation d'un traitement antiviral dirigé contre les HHV-6A et HHV-6B, les succès publiés de tels traitements ne concernant que des cas cliniques isolés. On pense que l'encéphalite limbique des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques pourrait être une des premières indications

> **“ Points essentiels**
>
> - Les herpèsvirus humains 6A, 6B et 7 (HHV-6A, HHV-6B, HHV-7) sont proches génétiquement du cytomégalovirus (CMV) et sont responsables d'infections chroniques durant toute la vie chez la quasi-totalité de la population humaine.
> - Chez environ 1 % de la population générale, le génome du HHV-6A ou du HHV-6B est intégré de façon covalente aux chromosomes cellulaires et est transmis verticalement par les cellules germinales.
> - Les infections actives par les HHV-6A, HHV-6B et HHV-7, qu'il s'agisse de primo-infections ou de réactivations, sont le plus souvent asymptomatiques ou bénignes, à l'image de l'exanthème subit (ou sixième maladie) provoqué par une primo-infection à HHV-6B.
> - Certaines infections actives à HHV-6A et HHV-6B peuvent conduire à des maladies graves telles que des encéphalites, en particulier chez les sujets immunodéprimés.
> - La responsabilité des HHV-6A et HHV-6B dans des maladies chroniques telles que certaines maladies auto-immunes ou le sida est encore discutée.
> - Le diagnostic de ces infections repose en première ligne sur la pratique de la PCR quantitative.
> - Des antiviraux sont disponibles contre ces infections, mais les indications de ces traitements doivent être précisées et validées.

officialisées [4]. Des essais thérapeutiques, bien construits et standardisés, sont maintenant nécessaires pour valider une telle option.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## ■ Références


[1] Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;**234**:596–601.

[2] Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**:748–52.

[3] Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol* 2014;**159**:863–70.

[4] Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;**28**:313–35.

[5] Yamanishi K, Mori Y, Pellett PE. Human Herpesviruses 6 and 7. In: Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin BE, Lamb RA, Martin MA, et al., editors. *Fields virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer /Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 2058–79.

[6] Franti M, Aubin JT, Gautheret-Dejean A, Malet I, Cahour A, Huraux JM, et al. Preferential associations of alleles of three distinct genes argue for the existence of two prototype variants of human herpesvirus 7. *J Virol* 1999;**73**:9655–8.

[7] Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G, Malnati MS, Berger EA, Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell* 1999;**99**:817–27.

[8] Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;**110**:9096–9.

[9] Black JB, Pellett PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999;**9**:245–62.

[10] Reynaud JM, Jegou JF, Welsch JC, Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol* 2014;**88**:5421–36.

[11] De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:217–45.

[12] Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol* 1991;**72**(Pt6):1401–8.

[13] Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012;**22**:144–55.

[14] Achour A, Malet I, Le Gal F, Dehee A, Gautheret-Dejean A, Bonnafous P, et al. Variability of gB and gH genes of human herpesvirus-6 among clinical specimens. *J Med Virol* 2008;**80**:1211–21.

[15] Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H, Hara T, Miyoshi H, Okada S, et al. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol* 1998;**56**:275–9.

[16] Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008;**122**:513–20.

[17] Ward KN, Gray JJ, Efstathiou S. Brief report: primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *J Med Virol* 1989;**28**:69–72.

[18] Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;**1**:1065–7.

[19] Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005;**352**:768–76.

[20] Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1990;**335**:862–3.

[21] Asano Y, Yoshikawa T, Kajita Y, Ogura R, Suga S, Yazaki T, et al. Fatal encephalitis/encephalopathy in primary human herpesvirus-6 infection. *Arch Dis Child* 1992;**67**:1484–5.

[22] Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;**331**:432–8.

[23] Crawford JR, Kadom N, Santi MR, Mariani B, Lavenstein BL. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 2007;**22**:1260–8.

[24] Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, Fujita A, Usui C, Sugata K, et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr Neurol* 2009;**41**:353–8.

[25] Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol* 2014;**9C**:91–6.

[26] Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol* 2009;**81**:779–89.

[27] Tembo J, Kabwe M, Chilukutu L, Chilufya M, Mwaanza N, Chabala C, et al. Prevalence and risk factors for Betaherpesvirus DNAemia in children > 3 weeks and < 2 years of age admitted to a large referral hospital in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2015;**60**:423–31.

[28] Caserta MT, Hall CB, Canfield RL, Davidson P, Lofthus G, Schnabel K, et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics* 2014;**134**:1111–8.

[29] Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994;**125**:1–5.

[30] Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005;**90**:619–23.

[31] Rebora A, Drago F, Broccolo F. Pityriasis rosea and herpesviruses: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;**28**:497–501.

[32] Clark DA, Griffiths PD. Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol* 2003;**120**:384–95.

[33] Boutolleau D, Fernandez C, Andre E, Imbert-Marcille BM, Milpied N, Agut H, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 2003;**187**:179–86.

[34] Gautheret-Dejean A, Agut H, Nicolas JC, Beaugerie L. Roseolovirus DNA in the colonic mucosa of HIV-seropositive patients with diarrhea. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1348–9.

[35] Ogata M. Human herpesvirus 6 in hematological malignancies. *J Clin Exp Hematop* 2009;**49**:57–67.

[36] Zerr DM, Fann JR, Breiger D, Boeckh M, Adler AL, Xie H, et al. HHV-6 reactivation and its effect on delirium and cognitive functioning in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood* 2011;**117**:5243–9.

[37] Razonable RR. Human herpesviruses 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;**13**(Suppl. 3):67–77 [quiz -8].

[38] Lusso P, Gallo RC. Human herpesvirus 6 in AIDS. *Immunol Today* 1995;**16**:67–71.

[39] Yoshikawa K. HHV-6B and HHV-7 in exanthema subitum and related skin diseases. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D, editors. *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 153–66.

[40] Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010;**20**:68–73.

[41] Torelli G, Barozzi P, Marasca R, Cocconcelli P, Merelli E, Ceccherini-Nelli L, et al. Targeted integration of human herpesvirus 6 in the p arm of chromosome 17 of human peripheral blood mononuclear cells in vivo. *J Med Virol* 1995;**46**:178–88.

[42] Lacroix A, Jaccard A, Rouzioux C, Piguet C, Petit B, Bordessoule D, et al. HHV-6 and EBV DNA quantitation in lymph nodes of 86 patients with Hodgkin's lymphoma. *J Med Virol* 2007;**79**:1349–56.

[43] Fillet AM, Raphael M, Visse B, Audouin J, Poirel L, Agut H. Controlled study of human herpesvirus 6 detection in acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *J Med Virol* 1995;**45**:106–12.

[44] Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol* 2014;**9C**:127–33.

[45] Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, Benedetti S, Martorelli D, Trasforini G, et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog* 2012;**8**:e1002951.

[46] Leveque N, Boulagnon C, Brasselet C, Lesaffre F, Boutolleau D, Metz D, et al. A fatal case of human Herpesvirus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent adult. *J Clin Virol* 2011;**52**:142–5.
[47] Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Fujimori Y, Takemoto Y, et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:475–9.
[48] Gravel A, Dubuc I, Morissette G, Sedlak RH, Jerome KR, Flamand L. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;**112**:8058–63.
[49] Boutolleau D, Bonduelle O, Sabard A, Devers L, Agut H, Gautheret-Dejean A. Detection of human herpesvirus 7 DNA in peripheral blood reflects mainly CD4+ cell count in patients infected with HIV. *J Med Virol* 2005;**76**:223–8.
[50] Gautheret-Dejean A, Agut H. Practical diagnostic procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D, editors. *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 9–34.
[51] Halme L, Arola J, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:434–9.
[52] Minjolle S, Michelet C, Jusselin I, Joannes M, Cartier F, Colimon R. Amplification of the six major human herpesviruses from cerebrospinal fluid by a single PCR. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:950–3.
[53] Flamand L, Gravel A, Boutolleau D, Alvarez-Lafuente R, Jacobson S, Malnati MS, et al. Multicenter comparison of PCR assays for detection of human herpesvirus 6 DNA in serum. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:2700–6.
[54] Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014;**59**:545–8.
[55] Agut H, Collandre H, Aubin JT, Guetard D, Favier V, Ingrand D, et al. In vitro sensitivity of human herpesvirus-6 to antiviral drugs. *Res Virol* 1989;**140**:219–28.
[56] Yoshida M, Yamada M, Tsukazaki T, Chatterjee S, Lakeman FD, Nii S, et al. Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7. *Antiviral Res* 1998;**40**:73–84.
[57] Manichanh C, Olivier-Aubron C, Lagarde JP, Aubin JT, Bossi P, Gautheret-Dejean A, et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo. *J Gen Virol* 2001;**82**:2767–76.
[58] Bonnafous P, Naesens L, Petrella S, Gautheret-Dejean A, Boutolleau D, Sougakoff W, et al. Different mutations in the HHV-6 DNA polymerase gene accounting for resistance to foscarnet. *Antivir Ther* 2007;**12**:877–88.

## Pour en savoir plus

Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D. *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV7. Diagnosis and clinical management.* Amsterdam: Elsevier; 2014.
Strauss S. Human herpesviruses types 6 and 7. In: Mandell GL, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1821–5.
HHV-6 Foundation. Clinical and scientific news. www.hhv-6foundation.org.

H. Agut (henri.agut@aphp.fr).
Service de virologie, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, AP–HP, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.
Équipe 1 PVI, UMRS CR7, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI), Université Pierre-et-Marie-Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.
Inserm, CIMI-Paris U1135, Paris, France.

A. Gautheret-Dejean.
Service de virologie, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, AP–HP, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.
Équipe 1 PVI, UMRS CR7, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI), Université Pierre-et-Marie-Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.
Inserm, CIMI-Paris U1135, Paris, France.
Faculté de pharmacie, Université Paris-Descartes, Paris, France.

P. Bonnafous.
Équipe 1 PVI, UMRS CR7, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI), Université Pierre-et-Marie-Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.
Inserm, CIMI-Paris U1135, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Agut H, Gautheret-Dejean A, Bonnafous P. Infections à herpèsvirus humains 6 et 7. EMC - Maladies infectieuses 2017;14(1):1-7 [Article 8-070-B-10].





# Phagothérapie : des bactériophages pour traiter les infections bactériennes

A. Dublanchet

*Tout virus ne peut se multiplier que dans une cellule vivante, qu'elle soit eucaryote (animal, végétal) ou procaryote (bactérie, archée). Un virus qui a pour hôte une bactérie est nommé bactériophage. Un bactériophage est spécifique des bactéries, généralement d'une seule espèce, voire de quelques souches de celle-ci, et ne peut se multiplier que dans celles-ci. Partout, dans la nature, ces virus particuliers coexistent avec les bactéries. Leur utilisation pour traiter les infections bactériennes est appelée phagothérapie. Les bactériophages ont été découverts il y a 100 ans et la phagothérapie a été utilisée dès 1919 en France, puis dans le monde durant les décennies 1920 à 1930. La phagothérapie a été remplacée à partir des années 1940 par l'antibiothérapie que l'on pensait être la solution définitive contre les infections bactériennes. Actuellement, l'extension des résistances fait redouter un retour à l'ère préantibiotique. À la lumière de nouvelles connaissances, la réintroduction des bactériophages dans l'arsenal thérapeutique paraît aujourd'hui concevable à condition que leur production réponde aux normes de la pharmacopée. C'est alors, après une évaluation du bénéfice-risque, qu'un tel médicament de nature biologique pourra être utilisé en substitution ou en complément de l'antibiothérapie.*



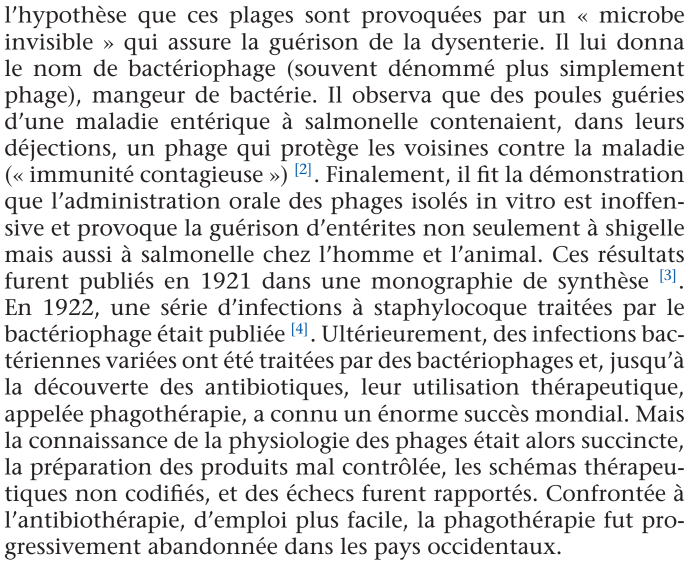
**Mots-clés :** Infection bactérienne ; Résistance aux antibiotiques ; Antibiothérapie ; Bactériophage ; Phagothérapie

*Plan*



## ■ Introduction

Félix d'Hérelle a décrit en 1917 un phénomène particulier qu'il avait observé dans des coprocultures effectuées pour des malades convalescents de dysenterie bacillaire [1]. Bien qu'incapable d'en visualiser le principe, il affirma sa nature corpusculaire par l'observation de plages claires apparues sur les nappes bactériennes de *Shigella dysenteriae* à la surface des géloses. Il fit l'hypothèse que ces plages sont provoquées par un « microbe invisible » qui assure la guérison de la dysenterie. Il lui donna le nom de bactériophage (souvent dénommé plus simplement phage), mangeur de bactérie. Il observa que des poules guéries d'une maladie entérique à salmonelle contenaient, dans leurs déjections, un phage qui protège les voisines contre la maladie (« immunité contagieuse ») [2]. Finalement, il fit la démonstration que l'administration orale des phages isolés in vitro est inoffensive et provoque la guérison d'entérites non seulement à shigelle mais aussi à salmonelle chez l'homme et l'animal. Ces résultats furent publiés en 1921 dans une monographie de synthèse [3]. En 1922, une série d'infections à staphylocoque traitées par le bactériophage était publiée [4]. Ultérieurement, des infections bactériennes variées ont été traitées par des bactériophages et, jusqu'à la découverte des antibiotiques, leur utilisation thérapeutique, appelée phagothérapie, a connu un énorme succès mondial. Mais la connaissance de la physiologie des phages était alors succincte, la préparation des produits mal contrôlée, les schémas thérapeutiques non codifiés, et des échecs furent rapportés. Confrontée à l'antibiothérapie, d'emploi plus facile, la phagothérapie fut progressivement abandonnée dans les pays occidentaux.



Depuis deux ou trois décennies, on assiste à l'extension de bactéries résistantes aux antibiotiques et les nouveaux antibiotiques réellement innovants sont rares. Des impasses thérapeutiques, de plus en plus fréquentes, font craindre l'apparition d'une ère postantibiotique [5]. Les phages, prédateurs naturels de bactéries, pourraient constituer une réponse à cette situation alarmante. Une meilleure connaissance de ces virus bactéricides et la découverte de propriétés jusque-là insoupçonnées autorisent à



Volume 14 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(16)61369-8

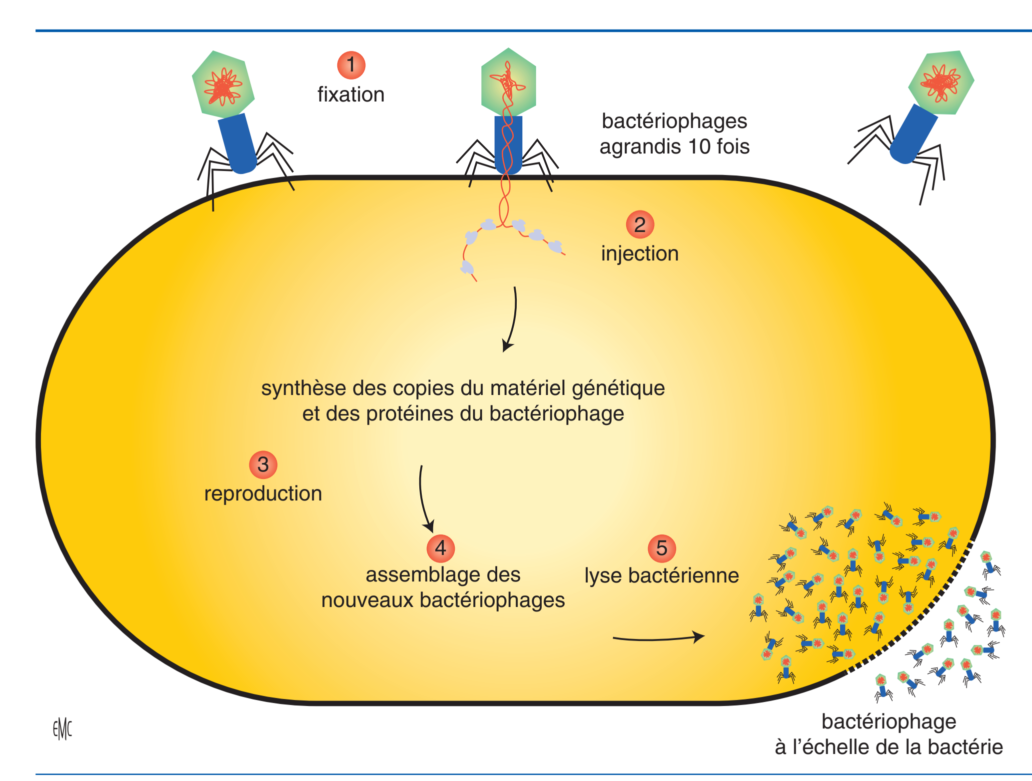



**Figure 1.** Cycle lytique. Un tel cycle se développe généralement en 15 à 90 minutes. Cinq phases sont décrites : 1. Fixation ; 2. injection de l'acide nucléique ; 3. reproduction ; 4. assemblage ; 5. lyse bactérienne. À partir d'un phage, plusieurs dizaines à centaines de nouveaux phages sont produits capables d'infecter les bactéries voisines de même type (©L. Debarbieux, Institut Pasteur).

envisager la phagothérapie comme une solution non seulement alternative [6] de l'antibiothérapie mais complémentaire à celle-ci [7].

Aujourd'hui, un médicament doit être produit selon les normes en vigueur et une évaluation du bénéfice-risque faite avec une approche appropriée d'un point de vue expérimental et réglementaire [7]. Cet article se limite à la phagothérapie envisagée comme traitement chez l'homme.

# ■ Bactériophages

Les phages sont des virus qui se reproduisent en utilisant les constituants d'une bactérie-hôte dont ils sont des parasites obligatoires. Découverts pendant la première guerre mondiale, ils ont été utilisés en thérapeutique dès 1919 jusque dans les années 1940, avant d'être remplacés par les antibiotiques et être liés au développement de la biologie moléculaire. C'est alors que de nombreux travaux ont considérablement élargi la compréhension des mécanismes moléculaires des phages comme ceux des rapports du couple bactérie–phage.

## Habitats

Les phages, dix fois plus nombreux que les bactéries, leur sont associés partout dans la nature : eau, sol, êtres vivants. Ainsi, les phages représentent le plus grand nombre d'entités vivantes sur Terre. Le rôle fondamental des phages associés aux microécosystèmes commence seulement à être envisagé [8]. Dans le vaste monde microbien, les phages constituent un sous-ensemble perçu comme majeur.

## Cycles reproductifs



Les phages peuvent se reproduire de plusieurs façons. Pour résumer, on peut dire qu'un phage se réplique en utilisant une bactérie-hôte selon deux principaux modes appelés cycle lytique (Fig. 1) et cycle lysogénique.

Dans tous les cas, la première étape de l'infection se fait par la reconnaissance d'un site spécifique à la surface de la bactérie. Après avoir introduit leur génome dans la bactérie, les phages virulents se reproduisent et tuent les bactéries à l'issue d'un cycle lytique. Ce sont eux qui sont utilisés en phagothérapie. Dans le cycle lysogénique, les phages tempérés sont capables d'insérer leur génome dans le chromosome bactérien. Ils se reproduisent en même temps que leur hôte qui maintient le génome viral dans un état de latence (prophage). Ils sont écartés des traitements.

## Coévolution avec les bactéries

Dans la nature, phages et bactéries entretiennent des rapports étroits dans un équilibre permanent avec une succession de mutations, source de transformations continuelles. Par exemple, si une bactérie modifie des récepteurs phagiques à sa surface, celle-ci devient résistante au phage. Un phage, par le même processus de mutation, est capable de s'adapter aux résistances de l'hôte. Au sein de microécosystèmes, les deux protagonistes se modifient ainsi sans cesse dans une coévolution. Une revue [9] des mécanismes de résistance tant du côté bactérien que phagique est intéressante dans la perspective prudente d'une utilisation des phages pour éviter que survienne le même désastre que l'on a connu avec les antibiotiques [10].

## Structure et classification

À l'instar de nombreux virus, les phages sont structurellement composés d'une capside de nature protéique qui assure la protection d'un acide ribonucléique ou désoxyribonucléique (ARN ou ADN, simple ou double brin). Des éléments supplémentaires sont parfois observés : queue, enveloppe et spicules. D'après leur structure, les phages sont regroupés en dix familles (Fig. 2). Un seul ordre (*Caudovirales*) et trois familles (*Myoviridae*, *Siphoviridae*, *Podoviridae*) rassemblent les phages ayant un appendice caudal qui assure l'injection de l'ADN viral dans la bactérie (Fig. 3). Les phages d'intérêt pour la phagothérapie appartiennent très majoritairement à deux familles (*Myoviridae* et *Siphoviridae*).

## Spécificité et gamme d'hôtes

Pour chaque bactérie pathogène, on connaît au moins un phage capable de tuer les souches d'une espèce bactérienne (*Staphylococcus aureus* par exemple). Cette spécificité est généralement limitée à une espèce, plus rarement à plusieurs espèces d'un genre, et plus souvent à quelques clones d'une même espèce. Ce spectre

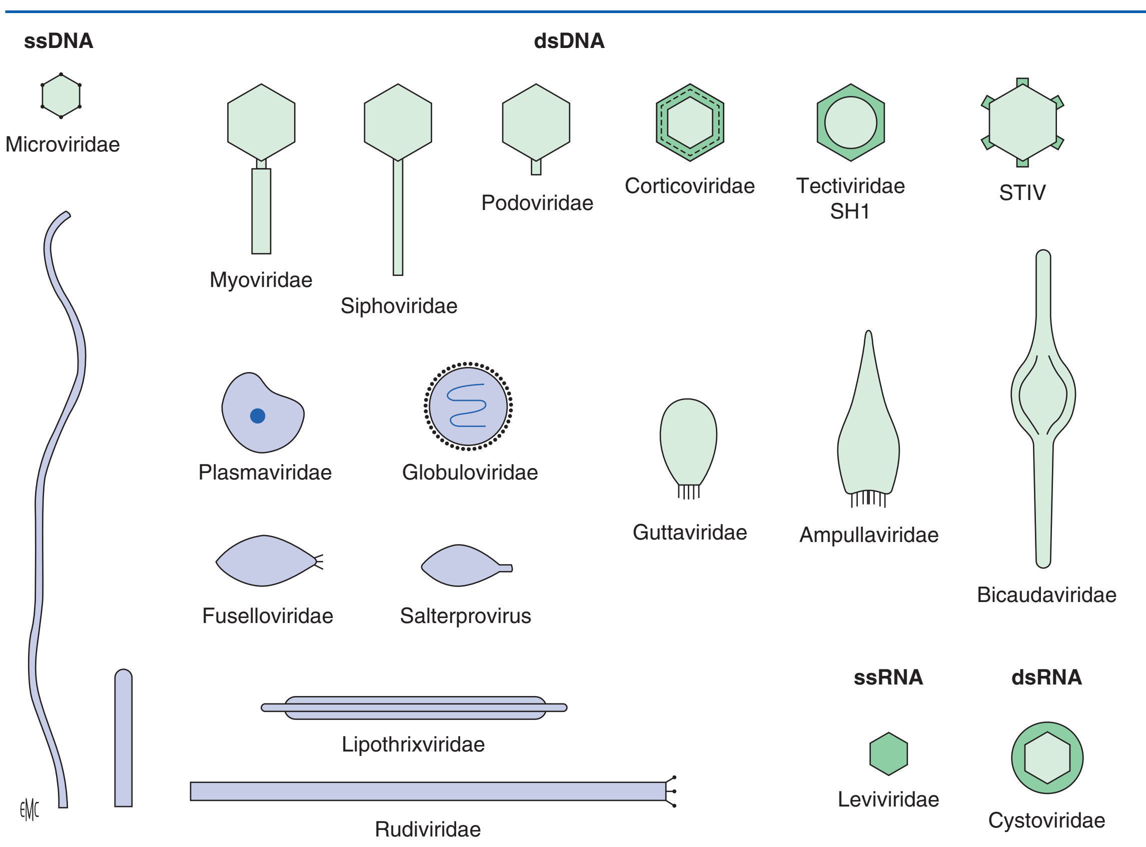



**Figure 2.** Classification actuelle des différentes familles de phages. Définie par l'International Committee on Taxonomy of Viruses, elle se base sur la morphologie. Les phages lytiques utilisés en phagothérapie appartiennent à trois familles (*Siphoviridae*, *Podoviridae* et *Myoviridae*) (©HW Ackermann, Université Laval, Québec).

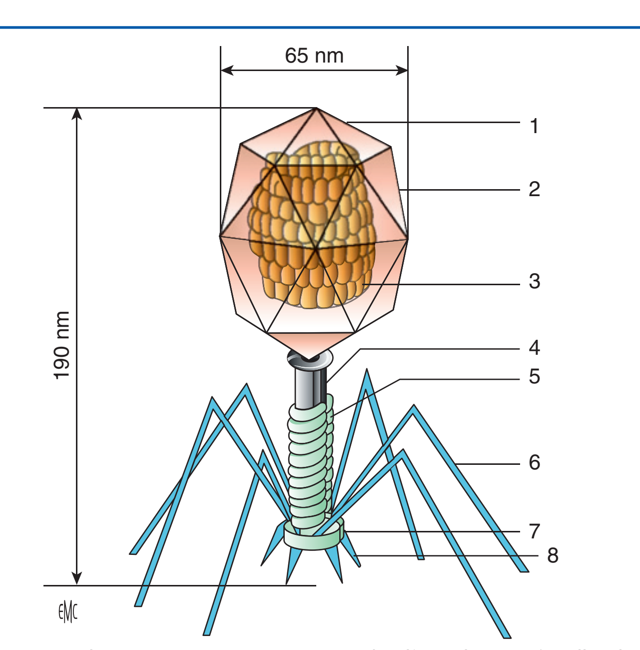



**Figure 3.** Phage appartenant aux *Myoviridae*, l'une des trois familles des *Caudovirales*, ordre qui regroupe la très grande majorité (96 %) des phages actuellement décrits. De structure complexe, on distingue : une tête (capside) de symétrie icosaédrique (assemblage d'unités protéiques identique [capsomères]) qui contient et protège un acide nucléique (acide désoxyribonucléique [ADN] double brin) ; une queue tubulure contractile par laquelle transite l'acide nucléique lors de la perforation de la paroi, suivie de l'injection de l'ADN dans le cytoplasme bactérien ; une plaque basale et des fibres qui assurent le contact et la reconnaissance de récepteurs spécifiques situés à la surface de la bactérie. 1. Nucléocapside ; 2. génome ; 3. tête ; 4. cylindre central ; 5. manchon contractile ; 6. filament codal ; 7. plaque terminale ; 8. spicules.

d'activité est appelé la gamme d'hôtes du phage. L'étroite spécificité des phages s'oppose au large spectre des antibiotiques. Pour la phagothérapie, il est donc nécessaire de bien documenter, sur le plan bactériologique, une infection. Un test pour s'assurer de l'efficacité d'un phage est facilement réalisable par tout laboratoire de biologie.

Pour pallier l'étroite spécificité, prévenir l'évolution vers la résistance et traiter des infections à germes multiples, les phages peuvent être associés dans un mélange appelé « cocktail ».

### Effets complémentaires

Outre la lyse, certains phages sont capables d'exprimer d'autres propriétés. Sont présentées ici les deux principales.

L'action synergique avec certains antibiotiques, bien qu'ayant été observée dès l'apparition de la pénicilline [11], a été occultée par l'abandon de la phagothérapie. La phagothérapie est souvent proposée comme une « alternative » à l'antibiothérapie. Cependant, des travaux montrent la synergie de couples phage–antibiotique spécifiques [12] à des doses parfois subinhibitrices.



Le rôle pathogénique majeur des biofilms étudiés depuis quelques années apparaît fondamental dans les infections chroniques, notamment en présence d'un matériel étranger. Les enzymes protéolytiques de certains phages sont capables de déstructurer les polysaccharides dans lesquelles les bactéries échappent aux défenses naturelles et aux traitements [13].

## ■ Phagothérapie

### Formes, administration et diffusion [14]

La forme liquide, spécifique ou polyvalente (cocktail), est la plus souvent utilisée. De nombreuses autres formes ont été envisagées : comprimés, poudre, pansement. Les phages sont des entités robustes qui conservent à 4 °C, pendant des mois, leurs potentialités.

L'application locale est la plus utilisée, mais toutes les voies d'administration ont été pratiquées : orale, locale, sous-cutanée, parentérale (intraveineuse, intramusculaire), péritonéale, en nébulisation, etc.

La tolérance est bonne. Les réactions (fièvre, inflammation locale, douleur hépatique), modestes, rares et transitoires,

semblent liées aux endotoxines contenues dans la préparation ou libérées par la lyse bactérienne. Les phages, de nature protéinique, produisent une réaction anaphylactique après administration répétée, qui est redoutée. Autrefois exceptionnelle, le risque est aujourd'hui encore amoindri par les purifications poussées.

La diffusion est rapide, les phages circulants sont séquestrés par le système réticuloendothélial au niveau de la rate et du foie. En l'absence de foyer bactérien et de bactéries-hôtes, ils sont rapidement éliminés. En revanche, s'il existe un foyer, les phages se multiplient in situ. Certains les qualifient de médicaments « intelligents ».

Posologie, rythme et durée du traitement nécessaires ont été peu étudiés. Théoriquement, la multiplication in situ ne nécessite qu'une application. En pratique, la répétition est souvent la règle. Contrairement aux traitements médicamenteux classiques, les paramètres pharmacologiques ne sont pas aujourd'hui définis, la principale difficulté étant d'appréhender la multiplication in vivo.

## Avantages et inconvénients

Bien qu'il ne soit pas justifié de considérer la phagothérapie comme une simple solution de remplacement de l'antibiothérapie, il est légitime de comparer avantages et inconvénients puisque ces traitements ont la même finalité. De nombreuses différences les opposent [15, 16].

Pour la phagothérapie retenons :

- avantages :
  - effet bactéricide rapide,
  - augmentation de la quantité du principe actif au cours du traitement,
  - absence de perturbation des flores commensales,
  - efficacité indépendante de l'antibiorésistance des bactéries,
  - absence d'effet toxique propre ;
- inconvénients :
  - spécificité étroite qui interdit les traitements « probabilistes »,
  - protéines étrangères qui pourraient provoquer des réactions de sensibilisation,
  - apparition de résistance(s) bactérienne(s) spécifique(s) en cours de traitement.

## Conditions préalables à une utilisation médicale

Les phages thérapeutiques sont des biomédicaments qui doivent être conformes à la réglementation qui encadre production et évaluation des médicaments.

### Production

Le *Guide européen des bonnes pratiques de fabrication* (BPF) ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) garantit la qualité d'un médicament. Cela nécessite que soient définies une procédure pour leur fabrication et une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques. La qualité d'un médicament biologique est plus difficile à garantir et à maîtriser qu'un produit chimique. Une adaptation de la réglementation s'impose, qui doit, entre autres, tenir compte du fait qu'un tel médicament peut être un cocktail de plusieurs phages.

### Évaluation et essais expérimentaux

Un biomédicament doit être étudié expérimentalement pour apprécier ses effets positifs et négatifs sur un organisme vivant. Des modèles animaux spécifiques à chaque type de pathologie ont été développés. Pour chaque modèle, une étude ciblée sur la localisation (peau, poumon, os, tube digestif, etc.) et la bactérie (staphylocoque, pyocyanique, entérobactéries, etc.) permet d'obtenir des données de référence sur la biologie ou le devenir de l'infection traitée par le ou les phages.

Si, pour l'animal, de telles études sont nombreuses et démontrent leur efficacité, les essais humains doivent franchir successivement quatre phases pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'une préparation thérapeutique validée GMP par l'agence du médicament. Même si d'innombrables publications (cas et séries cliniques) ont montré des résultats positifs et présenté peu d'effets indésirables, il est nécessaire de répondre aux impératifs modernes et de procéder à des expérimentations contrôlées randomisées en double insu [17]. À ce jour, de nombreuses questions restent en suspens. À chaque nouvelle préparation, les expérimentations seront-elles à renouveler ? Si on ajoute un autre facteur (antibiotique), comment évaluer l'effet combiné ?

## Indications cliniques

Depuis 1922, date à laquelle la première publication relate un essai thérapeutique par les phages dans la furonculose [4], on peut affirmer que presque toutes les pathologies d'origine bactérienne, quelle que soit la localisation, ont été traitées par des phages. D'importantes séries ont été rapportées, notamment dans les pays de l'Est [18, 19] et en France [20]. Mais le pragmatisme prévalait alors, et aujourd'hui les arguments sont insuffisants au regard des exigences concernant les études cliniques parfaitement codifiées. Deux circonstances peuvent être envisagées, celle où la phagothérapie peut être appliquée localement (infection localisée accessible directement ou chirurgicalement) et celle où seul un traitement parentéral est nécessaire (méningite, septicémie, etc.).

### Infections gastro-intestinales

Les gastroentérites bactériennes ont été traitées avec succès : shigellose, salmonellose, choléra en Indes. Ces maladies ne sont pas une préoccupation dans les pays où l'hygiène est développée, mais en revanche dans les pays où l'accès à l'eau potable est difficile, les épidémies sont parfois très meurtrières. L'administration per os de phages est facile (après alcalinisation de l'estomac) et sans aucun effet secondaire. Il a été montré [21] qu'une préparation pharmaceutique spécifique russe (IntestiPhage™) comportant 18 phages est parfaitement tolérée. Un essai au Bengladesh a confirmé cette tolérance et souligné l'importance d'une adaptation géographique [22].

### Infections cutanées

Comme on l'a déjà vu, les infections cutanées à staphylocoque ont été parmi les premières infections traitées par phagothérapie et sont très souvent l'objet de publications. Les plaies de guerres infectées, notamment en Afghanistan et en Irak avec *Acinetobacter baumannii*, ont souligné la nécessité de trouver des alternatives à l'antibiothérapie [23]. Les bactéries (*P. aeruginosa* et *S. aureus*) fréquentes dans les brûlures étendues sont multirésistantes et le taux de mortalité élevé chez ces patients ont amené à réévaluer les méthodes conventionnelles utilisées dans leur traitement [24]. Une application de topique à base de phages est en cours dans l'étude multicentrique européenne Phagoburn.

### Infection de l'appareil urinaire

L'infection de l'appareil urinaire par *Escherichia coli* est très fréquente. S'il a été décrit de nombreux succès dans les pays comme la Pologne et la Russie, les études cliniques contrôlées sont absentes dans les pays occidentaux pour démontrer tout le potentiel des phages dans ces infections. Sont à signaler une petite série polonaise [25] d'un traitement par voie rectale de prostatites chroniques à *Enterococcus faecalis* et la revue par les mêmes auteurs [26].

### Infections des voies respiratoires

Les infections respiratoires chroniques sont une préoccupation médicale importante en raison du degré élevé de la mortalité des patients. La mucoviscidose est habituellement surinfectée par des souches de *P. aeruginosa* muqueux, résistantes à de nombreux antimicrobiens et capables de former des biofilms. Une étude expérimentale, conduite chez la souris, a montré

qu'un phage virulent, introduit par voie nasale, prévient une forme mortelle d'infection pulmonaire (taux de survie de 100 % contre 100 % de mortalité chez les animaux témoins) [27]. L'inhalation semble être efficace pour délivrer dans les poumons des phages lyophilisés sous forme de poudre propulsée par des inhalateurs [28].

### Infections ostéoarticulaires (IOA)

Dans le passé, même en France, les IOA ont été très souvent traitées par des phages [20]. La dernière série française dans cette spécialité a été publiée en 1979 [29]. Aujourd'hui, le nombre d'infections osseuses postchirurgicales sur fracture ou prothèse articulaire ne cesse d'augmenter. La bactérie majoritairement rencontrée est *S. aureus*, redoutable quand sa virulence est associée à la résistance. La présence de matériel favorise l'installation de biofilm et la diffusion des antibiotiques est mauvaise pour le tissu osseux. Ces infections requièrent des traitements longs et coûteux, des réinterventions pour ablation du matériel et parfois une amputation inévitable. Un modèle [30] a montré qu'un traitement associant phages et antibiotiques contribue à dissoudre le biofilm avec un effet prononcé sur le biofilm du staphylocoque par rapport à celui du pyocyanique. De plus, l'infection sur pied diabétique, complication très fréquente, a aussi un modèle qui a montré l'efficacité [31] de la cothérapie phage-antibiotique [32].

### Infections systémiques

Bien que septicémies et méningites aient été traitées, parfois avec succès, il semble prématuré d'envisager de telles indications pour la phagothérapie pour deux motifs au moins : le caractère d'urgence du traitement et la nécessité d'un traitement par voie parentérale. S'il a été montré que l'on pouvait adapter des phages pour que leur injection soit tolérée [33], la diffusion rapide à partir des séreuses (péritoine, plèvre) permettrait d'éviter une injection intraveineuse.

### Divers

L'oto-rhino-laryngologie, la stomatologie [34] et l'ophtalmologie [35] sont des disciplines dont les pathologies infectieuses autorisent des traitements locaux. Des otites, des conjonctivites, des parodonties ont été ainsi traitées avec succès.

## Conclusion et perspectives

Constatant une progression continue des résistances bactériennes aux antibiotiques et la raréfaction des nouvelles molécules, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré qu'une ère postantibiotique est à redouter. Ce risque pour la santé publique commande le développement de nouvelles stratégies. La phagothérapie représente l'une d'entre elles. Mais bien qu'étant à l'origine de plusieurs milliers d'anciennes publications, la phagothérapie doit être à nouveau envisagée avec la connaissance des notions nouvelles, souvent très récentes, concernant les phages. De futures recherches doivent s'appliquer à mieux comprendre la biologie des phages, leur comportement dans l'environnement naturel comme dans le corps humain, ainsi que les paramètres qui influent sur leurs interactions avec leurs hôtes bactériens [36, 37]. Avant tout, l'introduction des phages comme anti-infectieux nécessite que soit défini un cadre réglementaire pour leur fabrication. Dans la perspective d'un développement durable, il faut utiliser les phages avec précaution et prendre en compte de multiples paramètres [38]. Des approches multidisciplinaires réunissant microbiologistes, écologistes et évolutionnistes des microsystèmes [39], médecins infectiologues, chirurgiens, etc., sont plus que jamais indispensables. Il est peu probable que la phagothérapie se substitue à l'antibiothérapie mais les bactéries ont un tel potentiel qu'il sera, à ne pas en douter, plus que jamais nécessaire d'associer au mieux les armes à notre disposition pour lutter contre elles.

### *Points essentiels*

- Bactériophage thérapeutique : utilisé en association (cocktail), un phage constitue, contrairement à une chimiothérapie anti-infectieuse, un biomédicament « intelligent », c'est-à-dire qu'il cible spécifiquement la bactérie pathogène, se multiplie en sa présence et disparaît avec elle.
- Substitution ou complémentarité : la phagothérapie, initialement appréhendée comme une alternative à l'antibiothérapie défaillante, est de plus en plus envisagée en complément des antibiotiques (effet synergique possible).
- Résistance : une bactérie résistante aux antibiotiques peut être sensible à un ou plusieurs bactériophages. Une bactérie peut devenir résistante à un phage. Souvent, la bactérie devient alors moins virulente par une baisse de son « fitness ».
- Activité antibiofilm : le traitement d'infections chroniques avec ou sans matériel (prothèse, sonde, cathéter, etc.) peut bénéficier de l'aptitude de certains phages à empêcher ou à détruire les biofilms qui constituent une barrière à la diffusion et dans laquelle les bactéries sont latentes.
- Spécificité : elle est considérée, selon les différents points de vue, comme un inconvénient (traitement probabiliste) ou un avantage (respect des flores commensales). Cette spécificité impose un diagnostic bactériologique rigoureux.

**Déclaration d'intérêts :** membre du conseil scientifique de la société Pherecydes Pharma.



## Références

[1] d'Hérelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1917;**165**:373–5.
[2] d'Hérelle F. Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1919;**169**:932–4.
[3] d'Hérelle F. *Le bactériophage : son rôle dans l'immunité*. Paris: Masson; 1921.
[4] Bruynoghe R, Maisin J. Essais de thérapeutique au moyen du bactériophage. *C R Seances Soc Biol Fil* 1922;**85**:1120–1.
[5] WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. Geneva: WHO; 2014.
[6] Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence* 2013;**4**:1–10.
[7] Verbeken G, Pirnay JP, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Call for a dedicated european legal framework for bacteriophage therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 2014;**62**:117–29.
[8] Rohwer F, Youle M, Maughan H, Hisakawa N. *Life in our phage world 2014*. San Diego: Wholon Press; 2015.
[9] Samson JE, Magadan AH, Sabri M, Moineau S. Revenge of the phages: defeating bacterial defences. *Nat Rev Microbiol* 2013;**11**:675–87.
[10] Letarov AV, Golomidova AK, Tarasyan KK. Ecological basis for rational phage therapy. *Acta Naturae* 2010;**2**:60–72.
[11] Himmelweit F. Combined action of penicillin and bacteriophage on staphylococci. *Lancet* 1945;**246**:104–5.
[12] Torres-Barcelo C, Arias-Sánchez FI, Vasse M, Ramsayer J, Kaltz O, Hochberg ME. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages. *PLoS One* 2014;**9**:e106628.
[13] Abedon ST. Bacteriophages and biofilms: ecology, phage therapy, plaques. In: *Biofilms: formation, development, properties*. New York: Nova Science Publishers: Hauppauge; 2011. p. 1–58.

[14] Skurnik M, Pajunen M, Kiljunen S. Biotechnological challenges of phage therapy. *Biotechnol Lett* 2007;**29**:995–1003.
[15] Loc Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage* 2011;**1**:111–4.
[16] Kelly D, McAuliffe O, Ross RP, O'Mahony J, Coffey A. Overview of therapeutic applications of bacteriophages. In: Borysowski J, Miedzybrodzki R, Gorski A, editors. *Phage therapy: current research and applications*. Norfolk: Nova Science Publishers; 2014. p. 160–87.
[17] Parracho HM, Burrowes BH, Enright MC, McConville ML, Harper DR. The role of regulated clinical trials in the development of bacteriophage therapeutics. *J Mol Genet Med* 2012;**6**:279–86.
[18] Chanishvili N. *A literature review of the practical application of bacteriophage research*. New York: Nova Science Publishers; 2011.
[19] Slopek S, Kucharewicz-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. IV. Evaluation of results obtained in 370 cases. *Arch Immunol Ther Exp* 1985;**33**:219–40.
[20] Imbert L. Le chirurgien André Raiga-Clémenceau (1893-1979). Sa vie et son œuvre consacrées à la phagothérapie [thèse], 2014.
[21] McCallin S, Alam Sarker S, Barretto C, Sultana S, Berger B, Huq S, et al. Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects. *Virology* 2013;**443**:187–96.
[22] Bourdin GA, Navarro SA, Sarker AC, Pittet F, Qadri S, Sultana A, et al. Coverage of diarrhoea-associated *Escherichia coli* isolates from different origins with two types of phage cocktails. *Microb Biotechnol* 2014;**2**:165–76.
[23] Mihu MR, Martinez LR. Novel therapies for treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* skin infections. *Virulence* 2011;**2**:97–102.
[24] Le Floch R, Naux E, Arnould JF. L'infection bactérienne chez le brûlé. *Ann Burns Fire Disast* 2015;**18**:94–104.
[25] Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Gorski A. Eradication of *Enterococcus faecalis* by phage therapy in chronic bacterial prostatitis-case report. *Folia Microbiol* 2009;**54**:457–61.
[26] Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Klak M, Jonczyk E, Weber-Dabrowska B, Gorski A. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;**60**:99–112.
[27] Morello E, Saussereau E, Maura D, Huerre M, Touqui L, Debarbieux L. Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. *PLoS One* 2011;**6**:e16963.
[28] Vandenheuvel D, Singh A, Vandersteegen K, Klumpp J, Lavigne R, Van den Mooter G. Feasibility of spray drying bacteriophages into respirable powders to combat pulmonary bacterial infections. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;**84**:578–82.
[29] Lang G, Kher P, Mathevon H, Clavert JM, Séjourne P, Pointu J. Bactériophages et chirurgie orthopédique – À propos de sept cas. *Rev Chir Orthop* 1979;**65**:33–7.
[30] Yilmaz C, Colak M, Yilmaz BC, Ersoz G, Kutateladze M, Gozlugol M. Bacteriophage therapy in implant-related infections: an experimental study. *J Bone Joint Surg Am* 2013;**95**:117–25.
[31] Vinod Kumar CS, Srinivasa H, Patil U, Bandekar N, Patil R. Abrogation of *Staphylococcus aureus* wound infection by bacteriophage in diabetic rats. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2011;**3**:202–7.
[32] Chhibber S, Kaur T, Sandeep K. Co-therapy using lytic bacteriophage and linezolid: effective treatment in eliminating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Diabetic Foot Infections. *PLoS One* 2013;**8**:e56022.
[33] Merril CR, Biswas B, Carlton R, Jensen NC, Creed GJ, Zullo S, et al. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;**93**:3188–92.
[34] Edlund A, Santiago-Rodriguez TM, Boehm TK, Pride DT. Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. *J Oral Microbiol* 2015;**7**:27423.
[35] Górski A, Targonska M, Borysowski J, Weber-Dabrowska B. The potential of phage therapy in bacterial infections of the eye. *Ophthalmologica* 2009;**223**:162–5.
[36] De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol* 2014;**4**:1–11.
[37] Debarbieux L. Bacterial sensing of bacteriophages in communities: the search for the Rosetta stone. *Curr Opin Microbiol* 2014;**20**:125–30.
[38] Ly-Chatain MH. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Front Microbiol* 2014;**5**:51.
[39] Meaden S, Koskella B. Exploring the risks of phage application in the environment. *Front Microbiol* 2013;**4**:358.

## Pour en savoir plus

Abedon ST. Ecology of anti-biofilm agents. *Pharmaceuticals* 2015;**8**: 525–89.
Borysowski J, Międzybrodzki R, Gorski A. *Phage therapy: current research and applications.* Norfolk: Nova Science; 2014.
Denton C, Crosby RJ. *Bacteriophages: biology, applications and role in health and disease. Bacteriology Research Developments.* New York: Nova Science; 2014.
Dublanchet A. Qu'est-ce que la phagothérapie ? *Hegel* 2014;**4**:354–70.
Dublanchet A, Patey O. Nouveaux regards sur la phagothérapie (première et deuxième parties). *Feuill Biol* 2014:39–50 & 2015:35–46.
Gorski A, Dabrowska K, Hodyra-Stefaniak K, Borysowski J, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B. Phages targeting infected tissues: novel approach to phage therapy. *Future Microbiol* 2015;**10**:199–204.
Keen EC, Adhya SL. Phage therapy: current research and applications. *Clin Infect Dis* 2015;**61**:141–2.
Pires DP, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy: a step forward in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Virol* 2015;**89**:7449–56.
Pirnay JP, Blasdel BG, Bretaudeau L, Buckling A, Chanishvili N, Clark JR, et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res* 2015;**32**:2173–9.
Schmerer M, Molineux IJ, Bull JJ. Synergy as a rationale for phage therapy using phage cocktails. *Peer J* 2014;**2**:e590.
Viertel TM, Ritter K, Horz HP. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2014;**69**:2326–36.

A. Dublanchet, Médecin-biologiste honoraire des Hôpitaux (adublanchet@sfr.fr).
46, rue Céline-Robert, 94300 Vincennes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dublanchet A. Phagothérapie : des bactériophages pour traiter les infections bactériennes. EMC - Maladies infectieuses 2017;14(1):1-6 [Article 8-005-B-10].



8-005-A-15

# Oxazolidinones

N. Bourgeois-Nicolaos, C. Rouard, F. Doucet-Populaire

*Les oxazolidinones sont une des trois nouvelles classes d'antibiotique approuvée ces 30 dernières années. Deux molécules de cette famille sont actuellement commercialisées, le linézolide (Zyvoxid® ) depuis 2002 et, plus récemment, le tédizolide (Sivextro® ) en 2015. Cette famille d'antibiotique a pour cible le ribosome et plus précisément l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr) 23S dans la sous-unité 50S. Son mode d'action est l'inhibition de la synthèse protéique en empêchant la formation du complexe d'initiation. Le spectre d'action du linézolide et du tédizolide comprend principalement les cocci à Gram positif (staphylocoques, streptocoques, entérocoques), mais ils sont également actifs sur certains bacilles à Gram positif (corynébactéries), les mycobactéries et certaines bactéries anaérobies. Ces deux molécules sont indiquées dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous. Le linézolide possède également une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les pneumopathies. Du point de vue pharmacocinétique, les deux molécules ont une excellente biodisponibilité permettant un relais rapide par voie orale. La résistance au linézolide a été décrite rapidement lors de son utilisation, mais celle-ci reste rare actuellement chez les souches cliniques (0,15 %). Elle met principalement en jeu des modifications de la cible de l'antibiotique avec des mutations ponctuelles de l'acide désoxyribonucléique ribosomique (ADNr) 23S (dont la plus fréquente est G2576T), une méthylation de l'ADNr 23S (gène* chloramphenicol-florfenicol resistance *[*cfr*]) et des mutations des protéines ribosomales L3 et L4. Dans un contexte où les résistances aux traitements classiques des entérocoques, pneumocoques et staphylocoques ne cessent d'augmenter, les oxazolidinones peuvent être considérées comme des alternatives thérapeutiques pour traiter les infections à cocci à Gram positif.*



Oxazolidinones ; Linézolide ; Tédizolide ; Ribosome ; Gram positif ; Infections pulmonaires ; Infections de la peau et des tissus mous

*Plan*



## Introduction

Malgré la hausse des résistances bactériennes, uniquement trois nouvelles classes d'antibiotiques ont été approuvées dans les 30 dernières années : la fidaxomicine (antibactérien macrocyclique), la daptomycine (lipopeptide) et les oxazolidinones.

Les oxazolidinones sont une classe chimique complexe qui regroupe des agents antibactériens et des inhibiteurs de monoamine-oxydase (IMAO). Les premières molécules ont été synthétisées pour être utilisées dans le domaine agricole comme fongicide, herbicide et pesticide. Elles ont été utilisées pour traiter préventivement les plants de tomates contre les infections dues à *Agrobacterium tumefaciens* et *Xanthomonas vesticatoria*. La première molécule possédant une activité antibactérienne à usage humain a été décrite en 1984. Il s'agissait de la molécule dénommée S6123 qui présentait une activité antistaphylococcique et antistreptococcique modérée mais aucune activité sur les entérocoques. L'optimisation de ce dérivé a permis, en 1987, la synthèse des dérivés DuP105 et DuP721. Les produits de cette famille n'ont cependant été développés pour la commercialisation que dans les années 1990. Deux produits avaient été initialement



Volume 14 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(16)73632-5

sélectionnés pour le développement, l'éperzolide et le linézolide, mais seul le linézolide a été retenu, notamment du fait de ses propriétés pharmacocinétiques. Le linézolide a été commercialisé sous le nom commercial Zyvoxid® en 2000 aux États-Unis, puis dans plusieurs pays européens, dont la France en 2002. Depuis juillet 2015, le linézolide a été inscrit dans le répertoire des médicaments génériques. Ses indications sont actuellement le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous à germes sensibles. Les efforts de différentes firmes se sont poursuivis pour développer d'autres molécules de cette famille afin d'améliorer l'efficacité et diminuer la toxicité. La commercialisation du tédizolide sous le nom commercial de Sivextro® a récemment été approuvée aux États-Unis et en Europe.

# ■ Structure chimique et mode d'action

## Structure chimique

Les oxazolidinones sont formées d'un cycle saturé à cinq liaisons avec un atome d'azote, un atome d'oxygène et une fonction cétone (cycle A).

Le linézolide est une 3-(fluorophényl)-2-oxazolidinone, plus précisément le (S)-N-([3- (3-fluoro-4-morpholinylphényl)-2-oxo-oxazolodinyl] méthyl) acétamide ($C_{16}H_{20}FN_{3}0_{4}$) (Fig. 1). C'est une molécule de petite taille de poids moléculaire de 337 daltons. La substitution en C5 par un groupement acylaminométhyl et la présence d'un fluor en position 3 du noyau phényl ont amélioré son activité microbiologique comparativement aux premières oxazolidinones [1]. Le linézolide se présente sous la forme d'une poudre blanche cristallisée.

Le tédizolide est le (5R)-3-(3-fluoro-4-[6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl) pyridin-3-yl] phényl)-5- (hydroxyméthyl)-1,3-oxazolidin-2-one ($C_{17}H_{15}FN_{6}0_{3}$) avec un poids moléculaire de 370 daltons (Fig. 1). La structure chimique du tédizolide est proche de celle du linézolide. Le tédizolide est administré sous forme d'une prodrogue, le tédizolide phosphate. Ce groupement phosphate permet d'augmenter la solubilité dans l'eau, d'améliorer la biodisponibilité et également de masquer le groupement hydromyméthyl en C5 aux monoamines-oxydases [2]. Ce groupement hydroxyméthyl en position C5 ainsi qu'une optimisation des cycles C et D ont permis d'augmenter l'activité antimicrobienne du tédizolide par rapport à celle du linézolide [3].

La structure chimique des oxazolidinones se prête aisément à une grande quantité de modifications chimiques justifiant une activité importante de recherche afin de découvrir de nouveaux

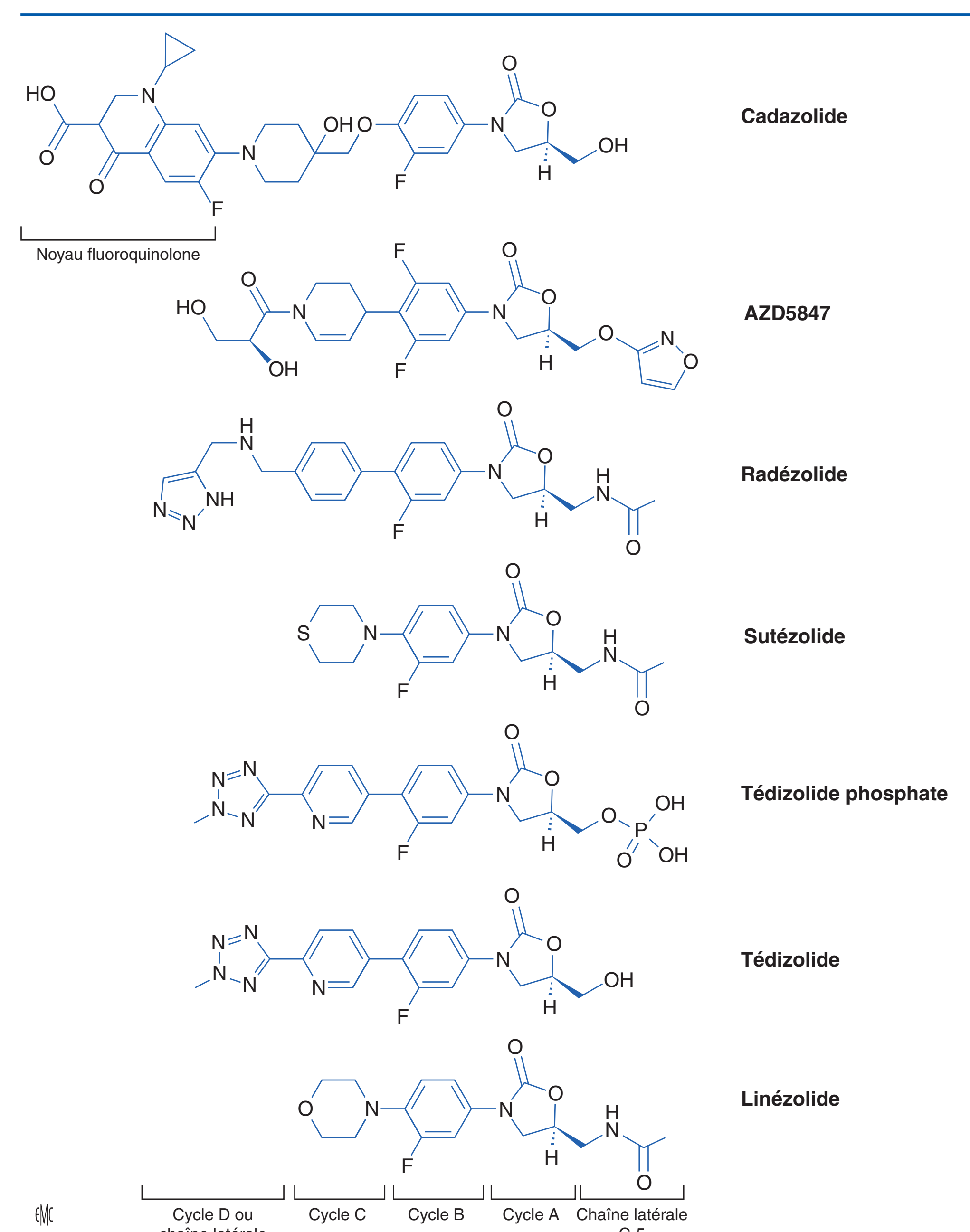



**Figure 1.** Structure chimique des oxazolidinones.

composés et de nouvelles sous-classes. De nombreuses études rapportent la synthèse de nouvelles oxazolidinones par substitutions de différents groupes chimiques et modifications structurales (Fig. 1).

### Radézolide (RX-1741, Rx-01_667)

Cette molécule est clairement différenciée du linézolide par son activité sur *Haemophilus influenzae* (concentration minimale inhibitrice [CMI]$_{90}$ de 1 mg/l) et sur *Moraxella catarrhalis* (CMI$_{90}$ de 0,5 mg/l). Elle est globalement deux fois plus active sur les staphylocoques et quatre à 16 fois plus puissante contre les entérocoques et les streptocoques que le linézolide (CMI$_{90}$ de 0,25 mg/l pour *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*) [1]. Les essais cliniques de phase II ont été complétés en 2009 pour le traitement des pneumonies communautaires et des infections de la peau et tissus mous mais aucun résultat n'a été publié. Aucun essai de phase III n'a été initié à l'heure actuelle.

### Sutézolide et AZD5847

Ces deux molécules ont été développées à visée antimycobactéries. Elles ont toutes les deux complété des essais cliniques de phase II dans le traitement de la tuberculose pulmonaire [4, 5]. Le sutézolide est métabolisé en métabolite actif sulfoxide. Celui-ci atteint des concentrations plasmatiques supérieures au sutézolide et est principalement responsable de la destruction des bactéries extracellulaires. Tandis que le sutézolide lui-même est responsable de la destruction des bactéries intracellulaires [6].

### Cadazolide

Cette molécule est une fluoroquinolone-oxazolidinone, mais son mode d'action principal reste celui des oxazolidinones. Elle est développée pour le traitement de la colite à *Clostridium difficile*. En effet, elle présente une très faible absorption par le tube digestif et est majoritairement éliminée sous forme inchangée dans les fèces [7]. Elle est bactéricide sur les souches de *C. difficile* et reste active sur les souches résistantes aux fluoroquinolones et aux oxazolidinones [8]. Par ailleurs, elle présente une inhibition de la synthèse de novo des toxines A et B en phase stationnaire, une inhibition de la formation de spores à des concentrations inhibant la croissance et un impact limité sur le microbiote intestinal, notamment en épargnant le genre *Bacteroides* [9]. Elle a récemment complété les essais cliniques de phase II qui ont montré une durée de résolution des diarrhées similaire à la vancomycine mais avec un taux de rechute moins élevé et une bonne tolérance [10]. Les essais cliniques de phase III sont en cours de réalisation.

## Mécanisme d'action

Les antibiotiques de la famille des oxazolidinones sont des inhibiteurs de la synthèse protéique. Ils ont pour cible la sous-unité 50S du ribosome bactérien, plus précisément le centre de la peptidyltransférase (PTC) (domaine V de l'acide ribonucléique ribosomique [ARNr] 23S) [11]. Les oxazolidinones se fixent au niveau du site A du PTC et interagissent avec de nombreux nucléotides de l'ARNr 23S. Les molécules de cette famille partagent partiellement leur site de fixation avec d'autres antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique (chloramphénicol, clindamicine, tiamuline, streptogramine A) expliquant certaines résistances croisées. La poche de liaison du linézolide comprend des nucléotides universellement conservés : G2061, A2451, C2452, A2503, U2504, G2505, U2506, U2585 (numérotation *Escherichia coli*). Le linézolide forme des liaisons hydrogènes avec le résidu G2505 et des liaisons hydrophobes avec les résidus A2451 et C2452. Ces deux dernières liaisons sont conservées pour le tédizolide mais celui-ci aurait des interactions supplémentaires avec le site de fixation, notamment deux liaisons hydrogènes avec les résidus A2451 et U2584. Ces interactions supplémentaires stabilisent l'interaction de la molécule avec la région de la peptidyltransférase [3]. Les oxazolidinones bloquent par un mécanisme original la traduction à un stade très précoce, au niveau de la phase d'initiation (Fig. 2). La liaison des oxazolidinones au site A empêche la fixation du N-formylméthionyl-ARNt, en stabilisant le nucléotide U2585 dans une conformation non productive [12]. Cette conformation empêche le transfert de l'acide aminé présent sur l'ARN de transfert (ARNt) initiateur du site P vers le site A du ribosome et empêche la formation du complexe d'initiation, qui comprend le N-formylméthionyl-ARNt, l'ARNm, les facteurs d'initiation IF2 et IF3 et les sous-unités ribosomales [13]. L'étape de translation est inhibée et la traduction n'est dès lors plus possible.

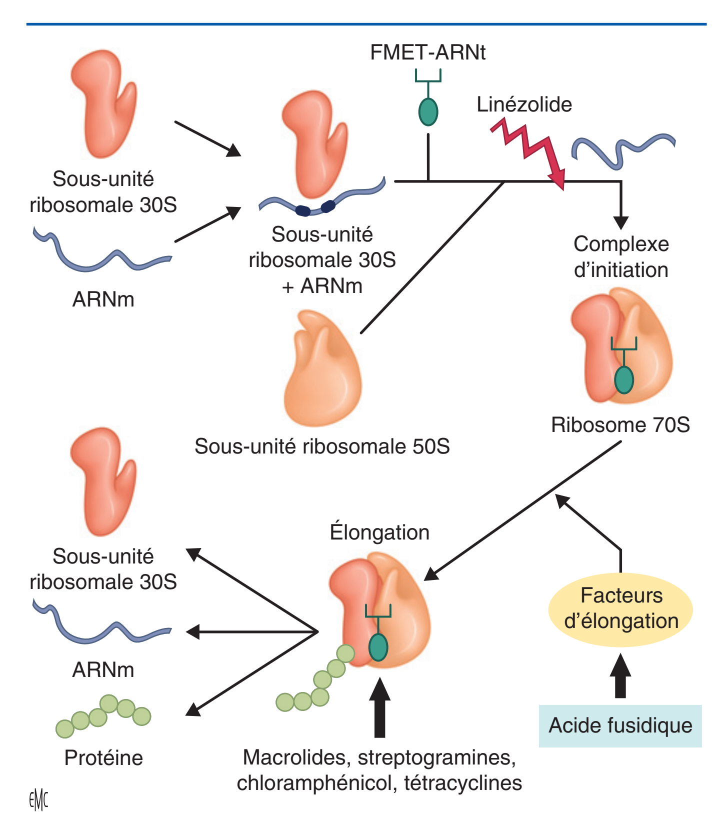



**Figure 2.** Mécanisme d'action du linézolide. ARNm : acide ribonucléique messager ; ARNt : acide ribonucléique de transfert ; FMET : formylméthionine.

# ■ Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques proposées en France en 2015 par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM/EUCAST) de 2015 pour le linézolide sont reportées dans le Tableau 1. Elles sont identiques à celles proposées en Europe par l'European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) et aux États-Unis par le Clinical and Laboratory Standards Insitute. Si la CMI est supérieure à 4 mg/l, la souche est résistante au linézolide. Pour le tédizolide, des valeurs critiques ont été définies par l'EUCAST (Tableau 1). Par ailleurs, il n'existe pas pour le moment de test sur le marché permettant de déterminer la sensibilité au tédizolide. Une étude a montré que le linézolide pourrait être un marqueur de la sensibilité au tédizolide. Les auteurs ont en effet retrouvé une résistance au tédizolide dans seulement 0,6 % des cas lorsque la souche était sensible au linézolide [14].

## Espèces sensibles

Le spectre d'action des oxazolidinones comprend principalement les bactéries à Gram positif aérobies.

### Cocci à Gram positif

Les oxazolidinones ont une activité comparable à celle de la vancomycine sur les souches de *Staphylococcus aureus* et de staphylocoques à coagulase négative (SCoN). Ils restent actifs in vitro sur

**Tableau 1.**
Concentrations et diamètres critiques pour le linézolide et le tédizolide d'après le CA-SFM/EUCAST (www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV2_030915.pdf) et l'EUCAST (www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf).

| | Concentrations critiques (mg/l) | | Diamètres critiques (mm) | |
|---|---|---|---|---|
| | *Sensible (≤)* | *Résistant (>)* | *Sensible (≥)* | *Résistant (<)* |
| *Linézolide* | | | | |
| Staphylocoques | 4 | 4 | 19 | 19 |
| Entérocoques | 4 | 4 | 19 | 19 |
| Streptocoques des groupes A, B, C et G | 2 | 4 | 19 | 16 |
| Autres streptocoques | 2 | 4 | 22 | 19 |
| *S. pneumoniae* | 2 | 4 | 22 | 19 |
| *Tédizolide* | | | | |
| Staphylocoques | 0,5 | 0,5 | ND | ND |
| Streptocoques des groupes A, B, C et G | 0,5 | 0,5 | ND | ND |
| Streptocoques du groupe *viridans* | 0,25 | 0,25 | ND | ND |

ND : non déterminé.

**Tableau 2.**
Activité in vitro du linézolide (concentration minimale inhibitrice [CMI] en mg/l) et du tédizolide (CMI en mg/l) vis-à-vis de diverses espèces (d'après [16–22]).

| Pathogène | CMI tédizolide (mg/l) | | | CMI linézolide (mg/l) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *$CMI_{50}$* | *$CMI_{90}$* | *Dispersion* | *$CMI_{50}$* | *$CMI_{90}$* | *Dispersion* |
| *Staphylococcus aureus* méticilline S | 0,25–0,5 | 0,25–0,5 | 0,125–1 | 1–2 | 2–4 | 0,5–4 |
| *Staphylococcus aureus* méticilline R | 0,25–0,5 | 0,25–0,5 | 0,064–1 | 1–2 | 2–4 | 0,25–4 |
| Staphylocoque à coagulase négative | 0,25–0,5 | 0,5 | 0,125–1 | 1–2 | 1–4 | 0,5–4 |
| Streptocoque du groupe *viridans* | 0,25 | 0,25 | 0,03–0,25 | 0,5 | 1 | 0,125–1 |
| Streptocoque β-hémolytique | 0,125–0,25 | 0,25–0,5 | ≤ 0,015–1 | 1–2 | 1–2 | ≤ 0,125–2 |
| *Enterococcus* sp. | 0,125–0,5 | 0,25–0,5 | ≤ 0,015–2 | 1–2 | 1–2 | ≤ 0,25–>8 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 0,25 | 0,25 | 0,03–0,5 | 1 | 1–2 | 0,25–4 |
| *Bacteroides* sp. | 1–4 | 2–8 | 0,06–8 | 2–8 | 4–8 | 0,5–8 |
| *Clostridium perfringens* | 0,25–0,5 | 0,25–2 | 0,125–2 | 2 | 2–4 | 0,5–4 |
| *Peptostreptococcus* sp. | 0,06–0,25 | 0,25–0,5 | 0,03–1 | 0,5–1 | 1–2 | 0,25–8 |
| *Porphyromonas* | 0,25 | 0,5 | 0,25–0,5 | 1 | 2 | 0,5–2 |
| *Prevotella* sp. | 1 | 4 | ≤ 0,016–16 | 2 | 4 | 0,25–16 |
| *Corynebacterium jeikeium* | 0,25 | 0,5 | 0,25–0,5 | 1 | 1 | 0,5–1 |
| *Listeria monocytogenes* | 0,25 | 0,25 | 0,25–0,5 | 2 | 2 | 2–2 |
| *Moraxella catarrhalis* | 1–4 | 1–4 | 0,5–4 | 4–8 | 4–8 | 2–16 |
| *Haemophilus influenzae* | 2–8 | 4–16 | 2–32 | 16 | 32 | 8–32 |
| *Nocardia brasiliensis* | 1 | 1 | 0,5–2 | 0,5 | 1 | 0,12–2 |
| *Mycobacterium tuberculosis* | 0,25 | 0,5 | 0,125–0,5 | 1 | 2 | ND |

ND : non déterminé.

les souches de staphylocoques de sensibilité diminuée aux glycopeptides et sur les souches de *S. aureus* résistantes à la vancomycine isolées aux États-Unis (CMI de 1 à 2 mg/l) [15].

Les oxazolidinones ont une activité intéressante vis-à-vis des entérocoques. Les CMI du linézolide et du tédizolide à l'égard des souches d'*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sensibles ou résistantes à la vancomycine sont identiques et varient de 0,25 à 2 mg/l [3, 15]. Elles sont actives sur les différentes espèces de streptocoques sensibles ou résistantes à la pénicilline avec des CMI comprises entre 0,5 et 1 mg/l.

De façon générale, le tédizolide possède des CMI quatre fois inférieures à celles du linézolide vis-à-vis des staphylocoques, des streptocoques et des entérocoques (Tableau 2) [16–20].

## Bacilles à Gram positif

Bien que l'utilisation du linézolide soit plutôt orientée vers le traitement des infections à cocci à Gram positif classiques tels que *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* et *S. pneumoniae*, des études ont été réalisées sur l'activité de cette molécule sur des germes isolés moins fréquemment à l'hôpital mais posant un réel problème thérapeutique. C'est le cas de bactéries à Gram positif telles que *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Rhodococcus*, *Listeria, Actinomyces et Nocardia* sp. Le linézolide paraît le seul antibiotique actif contre toutes les espèces de *Nocardia* [21]. Le tédizolide a été testé in vitro contre *Listeria monocytogenes*, *Nocardia brasiliensis* et *Corynebacterium jeikeium*. Les CMI du tédizolide sont deux fois plus faibles que celles du linézolide pour ces espèces (Tableau 2) [22].

## Germes anaérobies

Les micro-organismes anaérobies à Gram positif font partie du spectre des oxazolidinones comme les *Clostridium*, les *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bifidobacterium*, mais aussi des micro-organismes à Gram négatif comme *Prevotella* et *Fusobacterium* (Tableau 2) [16, 18].

Le cadazolide possède des CMI plus basses que le linézolide (0,125 à 0,5 mg/l versus 1 à 2 mg/l) sur les souches de *C. difficile* sensibles au linézolide et reste sensible chez les souches de *C. difficile* résistantes au linézolide (0,125 à 0,5 mg/l versus 16 à 64 mg/l) [9]. Toutefois, une étude récente suggère que les mécanismes de résistance au linézolide et au cadazolide pourraient être différents chez *C. difficile* [23].

## Mycobactéries

Le linézolide et le tédizolide ont montré une bonne activité in vitro sur *Mycobacterium tuberculosis*, y compris sur les souches résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine [22]. Le tédizolide a une activité intracellulaire comparable à la rifampicine [24].

De plus, le linézolide est actif in vitro sur d'autres mycobactéries comme *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, et *Mycobacterium szulgai* [25]. Cependant, l'activité sur d'autres espèces de mycobactéries atypiques comme *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*, et *Mycobacterium chelonae* est discutée avec des CMI in vitro du linézolide élevées ($CMI_{90}$ de 16 à 64 mg/l) [18].

## Espèces résistantes

En revanche, les oxazolidinones sont inactives vis-à-vis de certaines bactéries à Gram négatif aérobies, dont les entérobactéries et *Pseudomonas*. Les entérobactéries sont résistantes naturellement aux oxazolidinones par un mécanisme d'efflux membranaire, mis en évidence en inactivant la pompe transmembranaire AcrAB de *E. coli* par mutagenèse dirigée [26]. Le tédizolide est modérément plus actif que le linézolide contre *Moraxella catarrhalis* ($CMI_{90}$ 4 mg/l versus 8 mg/l) et *Haemophilus influenzae* ($CMI_{90}$ 16 mg/l versus 32 mg/l) [18, 27].

Bien que le linézolide montre une certaine activité in vitro sur *Legionella*, *Mycoplasma* et *Chlamydia*, les données sont insuffisantes pour démontrer son efficacité clinique. Les macrophages infectés par *Legionella* ont montré que le tédizolide était plus actif que le linézolide [28].

# ■ Résistances

La nature entièrement synthétique des oxazolidinones avait initialement laissé espérer que l'existence de bactéries résistantes serait contournée. Cependant, les premières souches cliniques d'*E. faecium* résistantes au linézolide ont été rapportées dès 1999 lors de l'usage compassionnel du linézolide avant sa mise sur le marché en 2000 [28]. Finalement, quinze ans après sa mise sur le marché, la résistance au linézolide reste rare et stable parmi les souches cliniques [29]. Différents mécanismes de résistance ont été rapportés chez les bactéries à Gram positif et la majorité d'entre eux implique de faibles changements de conformation au niveau du site de fixation du linézolide, affectant la liaison de la molécule [11].

## Mécanismes de résistance acquise

L'ARNr 23S, site de fixation du linézolide, constitue la base moléculaire de la résistance au linézolide. La cible peut être modifiée par mutation dans les gènes *rrl* codant l'ARNr 23S, par mutation des gènes codant pour les protéines ribosomales L3 et L4 et par méthylation d'une adénine au niveau de l'ARNr 23S.

### Mutations dans les gènes *rrl*

Divers mutants ribosomaux résistants ont été sélectionnés au laboratoire, notamment chez *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatis* et *Halobacterium halobium*. Plusieurs types de mutations dans le domaine V ont été retrouvées, dont la plus fréquente (G en T) est en position 2576 (numérotation de *E. coli*) (Fig. 3). La sélection de mutants résistants au linézolide est difficile à obtenir au laboratoire avec des fréquences de mutations spontanées faibles, $2 \times 10^{-9}$ et $3 \times 10^{-9}$ respectivement pour les souches de *S. aureus* sensibles et résistantes à la méticilline. Cette fréquence est 16 fois plus faible pour le tédizolide [26] et elle varie également en fonction de l'espèce bactérienne. Par exemple, la sélection de souches d'*E. faecalis* résistantes paraît plus facile que pour des souches d'*E. faecium* [30]. Cette observation est probablement liée au fait que, d'une part, ces espèces comportent un nombre différent de gènes *rrl* (quatre chez *E. faecalis* et six chez *E. faecium*) et que, d'autre part, il est souvent nécessaire que plusieurs copies soient mutées pour obtenir la résistance. La résistance peut émerger par mutations successives des copies ou par recombinaison homologue consécutive à la mutation d'une copie [31]. L'accumulation de mutations dans les différentes copies du gène *rrl* confère des niveaux de résistance croissants [30].

En clinique, des souches résistantes ont émergé dès l'utilisation en thérapeutique du linézolide. Les espèces pour lesquelles ont été rapportées une résistance par mutation des gènes *rrl* sont surtout *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, plus rarement *Streptococcus oralis* et *S. pneumoniae*. Chez les entérocoques et les staphylocoques, c'est essentiellement la mutation G2576U dans l'ARNr 23S, déjà observée in vitro qui est décrite, mais d'autres mutations dans le domaine V ont été observées (Fig. 3) [11].

Les CMI du linézolide vis-à-vis des mutants résistants vont de 16 (parfois 8) à 128 mg/l. Les mutations de résistance au linézolide dans l'ARNr 23S ne sont pas responsables de résistance croisée avec les macrolides, les tétracyclines ou les aminosides agissant également sur le ribosome. Cependant, en fonction de la position de la mutation retrouvée des résistances croisées aux phénicolés (chloramphénicol), lincosamides (clindamycine, lincomycine), pleuromutilines (tiamuline) ou streptogramines (streptogramine A ou B) ont été décrites chez des mutants obtenus in vitro ou en clinique.

Grâce aux interactions supplémentaires du tédizolide avec les nucléotides du PTC, la fixation de celui-ci est moins dépendante des nucléotides associés avec la résistance au linézolide [3]. De ce fait, les CMI du tédizolide pour des souches résistantes au linézolide sont plus basses que celles du linézolide (Tableau 3) [19, 32–34].

### Mutations dans les protéines ribosomales L3 et L4

Une partie de la protéine ribosomale L3 et la région hautement conservée de la protéine L4 ($^{63}$KKPWRQKGTGRAR$^{74}$) interagissent étroitement avec le PTC [11]. Des mutations associées à la résistance au linézolide ont été décrites depuis 2005 dans ces deux protéines. Les mutations dans la protéine L3 sont plus diversifiées que dans la protéine L4 où toutes les mutations se situent dans la région conservée [29]. Ces mutations ont surtout été observées chez les SCoNs entre les acides aminés 127 et 174 pour la protéine L3 et les acides aminés 65 et 72 pour la protéine L4 [29, 35]. Ces mutations confèrent des bas niveaux de résistance aux oxazolidinones. À noter que certaines altérations des protéines L3 et L4 ont été observées chez des souches sensibles au linézolide [29]. Les mutations dans les protéines ribosomales sont fréquemment associées à des mutations dans l'ARNr 23S et il a été suggéré que les mutations dans la protéine L3 pourraient restaurer le coût énergétique des mutations dans l'ARNr 23S [36].

### Méthylation de l'adénine en position 2503 de l'ARNr 23S

Le gène *chloramphenicol-florfenicol resistance* (*cfr*) code pour une ARNr méthyltransférase appartenant à la famille des enzymes ayant un radical S-adénosyl-L-méthionine (SAM). L'enzyme codée par le gène *cfr* méthyle le carbone en position 8 de l'adénine en position 2503 du PTC. Cette méthylation protège la bactérie de l'action de cinq classes d'antibiotiques que sont les phénicolés, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilines et streptogramine A (phénotype PhLOPSA). Des comparaisons phylogénétiques ont montré que le gène *cfr* était similaire aux méthyltransférases naturelles (RlmN). Ces RlmN méthylent le carbone en position 2 du nucléotide A2503 et sont largement présentes dans différents organismes [37, 38]. Les niveaux de résistance au linézolide sont variés chez les souches portant le gène *cfr*, avec des CMI du linézolide allant de 4 à 256 mg/l selon les souches. La présence du gène *cfr* entraîne un faible coût sur le fitness de *S. aureus* [39]. Concernant le tédizolide, du fait de la présence d'un groupement hydroxyméthyl en position C5, celui-ci ne présente pas de résistance croisée avec le linézolide lorsque la résistance est liée au gène *cfr* [32]. Cependant, cet avantage observé in vitro n'a pas été vérifié au cours d'études cliniques. Le gène *cfr* a été découvert en 2000 chez une souche de *Staphylococcus sciuri* d'origine bovine lors d'une étude de surveillance de la résistance au florfénicol chez des souches de staphylocoques chez les bovins [40]. Il a ensuite été retrouvé dans des souches de *S. aureus* et de *S. epidermidis* en Colombie et aux États-Unis [41, 42]. Depuis, il a été détecté sporadiquement dans divers pays lors d'épidémies mais sa présence en clinique reste rare [43]. Le gène *cfr* a été décrit sur des plasmides et associés à des transposons, suggérant qu'il est mobilisable [44].

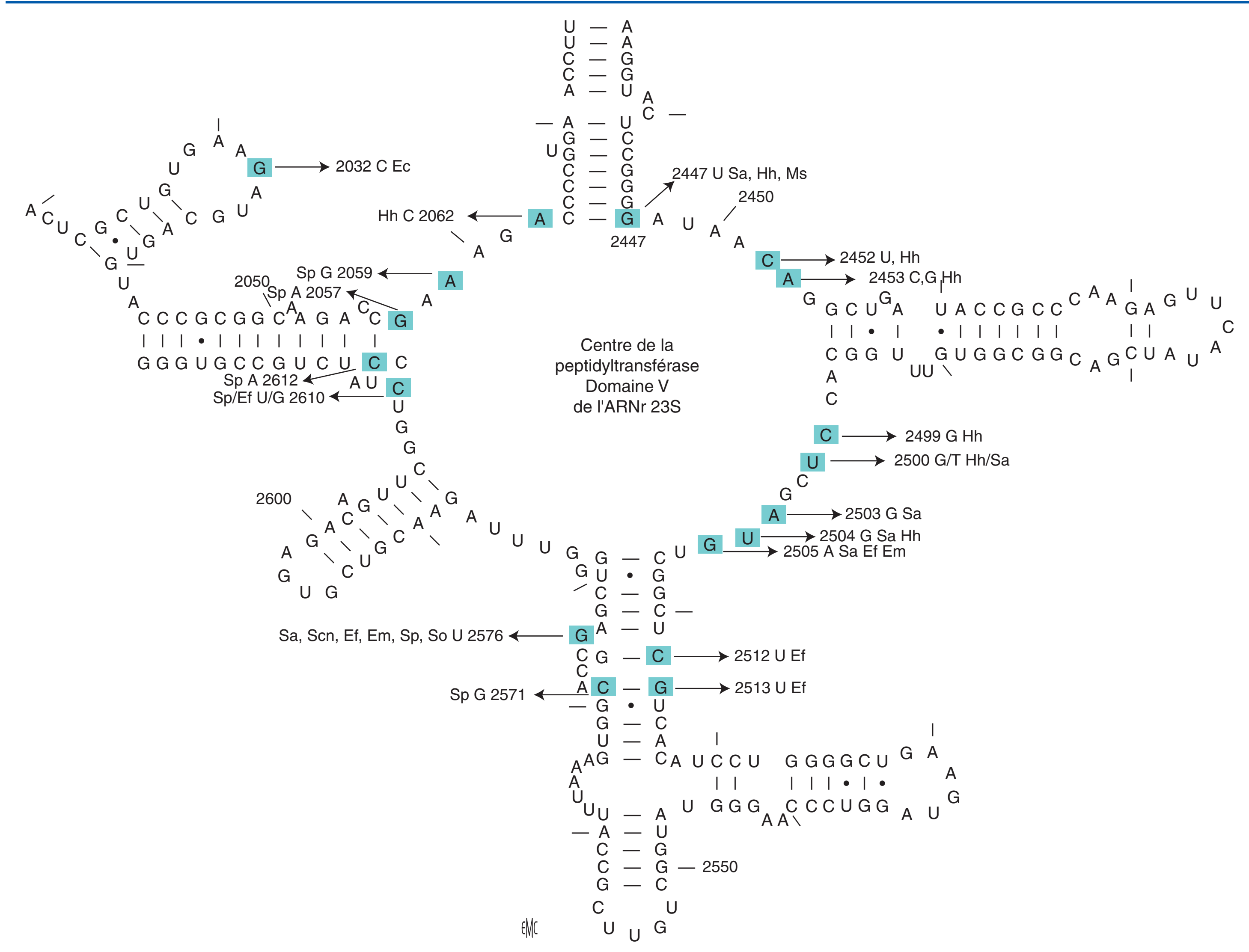



**Figure 3.** Structure secondaire du centre de la peptidyltransférase (domaine V de l'acide ribonucléique ribosomale [ARNr] 23S) d'*Escherichia coli*. Les sites de mutations surlignés en bleu sont responsables de la résistance aux oxazolidinones retrouvés chez *Enterococcus faecalis* (Ef), *Enterococcus faecium* (Em), *Escherichia coli* (Ec), *Halobacterium habium* (Hh), *Mycobacterium smegmatis* (Ms), *Staphylococcus aureus* (Sa), Staphylocoques à coagulase négative (Scn) et *Streptococcus pneumoniae* (Sp).

**Tableau 3.**
Activité in vitro du tédizolide (concentration minimale inhibitrice [CMI] en mg/l) comparée à celle du linézolide (CMI en mg/l) vis-à-vis de staphylocoques et d'entérocoques selon le mécanisme de résistance au linézolide (d'après [19, 32–34]).

| Mécanismes (nombre de souches) | CMI tédizolide (mg/l) | | | CMI linézolide (mg/l) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *CMI50* | *CMI90* | *Dispersion* | *CMI50* | *CMI90* | *Dispersion* |
| *Staphylococcus* **sp.** | | | | | | |
| Mutations ADNr 23S | | | | | | |
| Toutes mutations (G2576T, G2504A, G2447T) (15) | 2 | 8 | 2–16 | 32 | 64 | 16–64 |
| Mutation G2576T (8) | 2 | 4 | 2–8 | 24 | 64 | 16–64 |
| Modifications protéines L3 ou L4 (6) | 2 | 2 | 0,5–2 | 8 | 8 | 2–8 |
| Présence gène *cfr* (8) | 0,5 | 1 | 0,5–1 | 16 | 16 | 8–32 |
| Mécanismes multiples | | | | | | |
| Mutations ADNr 23S (G2576T, C2534T) + modifications protéines L3 (5) | 4 | 4 | 4–8 | 32 | 32 | 32–128 |
| Présence *cfr* + modifications protéines L3 (5) | 2 | 2 | 1–2 | 64 | 64 | 32–64 |
| *Enterococcus* **sp.** | | | | | | |
| Mutation G2576T dans ADNr 23S (10) | 2 | 4 | 1–4 | 16 | 32 | 4–32 |
| Présence gène *cfr* (1) | 2 | 2 | 2 | 8 | 8 | 8 |

ADNr : acide désoxyribonucléique ribosomique ; *cfr* : *chloramphenicol-florfenicol resistance*.

**Tableau 4.**
Comparaison des caractéristiques pharmacocinétiques entre le linézolide et le tédizolide phosphate après administration orale [62].

| | Linézolide 600 mg 2 fois/j | Tédizolide phosphate 200 mg/j |
|---|---|---|
| Biodisponibilité (%) | 100 | 91 |
| Cmax (mg/l) | 12,2 | 1,8 |
| Demi-vie d'élimination (h) | 3,8 | 11 |
| $AUC_{0-\infty}$ (mg/Lxh) | 78,1 | 21,6 |
| Liaison aux protéines (%) | 30 | 70–90 |
| Volume de distribution (l) | 42,9 | 117 |
| Élimination | | |
| Sous forme de métabolites (urines/féces) | 50 %/9 % | 20 %/80 % |
| Sous forme active | 30 % dans les urines | 18 % dans les urines |

AUC : air sous la courbe.

Des études récentes ont montré la dissémination du gène *cfr* chez différentes espèces de bactéries à Gram positif (*Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Macrococcus caseolyticus, Jeotgalicoccus pinnipedialis, Streptococcus suis, Bacillus* sp.) mais également chez des bactéries à Gram négatif (*Proteus vulgaris, E. coli*) [45]. Ce mécanisme de résistance est donc plus inquiétant du fait de la possibilité de transfert horizontal.

Récemment, il a été décrit un variant du gène *cfr*, nommé *cfr* (B), également retrouvé sur des éléments génétiques mobiles, chez *C. difficile* [46] et *E. faecium* [35]. Deshpande et al. [35] ont rapporté que le gène *cfr* (B) conférait le même phénotype de résistance que *cfr* chez *S. aureus* (phénotype PhLOPSA). Cependant, son expression reste à étudier chez *C. difficile* et *E. faecium*. D'autres gènes *cfr*-like (*clbA, clbB, clbC*), conférant le phénotype PhLOPSA chez *E. coli*, ont également été décrits chez les bacillales, montrant que le gène *cfr* n'est pas fonctionnellement unique et existe dans l'environnement [47].

### Autres mécanismes de résistance

Des mécanismes de résistance liés à des pompes d'efflux ont également été impliqués dans la résistance au linézolide [48]. Récemment, le gène *oprt*A codant pour une pompe d'efflux de la famille des ABC transporteur a été décrit sur un plasmide [49]. Celui-ci a été retrouvé chez 2,9 % de souches cliniques *d'Enterococcus* sp. avec des CMI au linézolide de 2 à 8 mg/l et des CMI au tédizolide de 0,5 à 2 mg/l [50].

## Épidémiologie de la résistance

La résistance au linézolide a émergé dès l'utilisation en thérapeutique de cet antibiotique aux États-Unis et ensuite dans quelques pays d'Europe (Grèce, Royaume-Uni, Irlande, Allemagne, Autriche, Pologne, Italie), en Asie et Amérique latine. La résistance au linézolide est surveillée par deux programmes de surveillance : le LEADER pour les États-Unis et le ZAAPS pour le reste du monde. La faible émergence de souches résistantes en clinique coïncide avec les résultats de ces programmes de surveillance qui montrent des taux de résistance d'environ 0,15 % chez les cocci à Gram positif [51, 52]. Plus précisément, le taux de résistance chez *S. aureus* a augmenté entre 2004 et 2009 de 0 à environ 0,15 % et est actuellement plus faible avec 0,07 % de résistance en 2013 pour le programme LEADER et 0 % en 2014 pour le programme ZAAPS. Chez les SCoN, le taux de résistance a augmenté entre 2004 et 2008 de 0,2 % à environ 1,75 % et a diminué dans les années suivantes. Actuellement, ce taux chez les SCoN est environ de 0,5 %. Pour les entérocoques, le taux de résistance a atteint un pic en 2006 d'environ 1,85 % et ce taux fluctue actuellement de 0,4 à 0,7 %. Les souches résistantes ont été isolées principalement chez des patients ayant reçu du linézolide pendant une période prolongée (> 20 jours de traitement). Cependant, quelques cas ont été rapportés chez des patients n'ayant pas reçu de linézolide [34], notamment au cours d'épidémies hospitalières [53, 54]. En France, la résistance au linézolide reste rare. Plusieurs épidémies ont été rapportées, notamment la présence de souches ayant le gène *cfr* [55–57].

Concernant le taux de résistance au tédizolide, une étude de surveillance sur des isolats de 2011 et 2012 rapporte un taux de résistance comparable à ceux rapportés pour le linézolide (0,19 %) [19].

# ■ Paramètres pharmacocinétiques

Le linézolide existe sous trois formes galéniques : une solution pour usage intraveineux, une suspension pour usage oral ainsi que des comprimés pour voie orale. Le tédizolide existe sous deux formes : une solution pour usage intraveineux et des comprimés pour voie orale. Le Tableau 4 récapitule les principales caractéristiques pharmacocinétiques du linézolide et du tédizolide.

## Biodisponibilité

Le linézolide est rapidement et complètement absorbé après administration orale avec une biodisponibilité voisine de 100 % [58]. Son pic plasmatique est obtenu une à deux heures après l'administration et la concentration dans le sérum à l'état d'équilibre est de 15 à 20 mg/l après plusieurs prises de 600 mg deux fois par jour par voie orale ou intraveineuse [59]. Quand 200 mg de tédizolide phosphate est administré par intraveineuse la conversion en forme active est immédiate dans le sérum sous l'action des phosphatases. Le pic plasmatique est observé une heure après l'administration avec une concentration maximale (Cmax) de 2,6 mg/l. Après administration par voie orale, le tédizolide phosphate a une bonne biodisponibilité de 91 % [60]. Le pic plasmatique est obtenu deux heures après l'administration par voie orale avec une Cmax légèrement plus basse que par intraveineuse, à 2 mg/l. Le repas retarde l'apparition du pic sérique mais ne modifie pas la cinétique de ces deux molécules [61].

## Distribution et pénétration tissulaire

Le volume de distribution des oxazolidinones est important, avec une valeur située entre 40 et 50 litres pour le linézolide et 70 litres pour le tédizolide, suggérant une distribution importante à travers le compartiment extracellulaire. En ce qui concerne la liaison aux protéines plasmatiques, environ 31 % du linézolide est lié et 80 % du tédizolide [62]. Il n'y a pas de variation significative de l'air sous la courbe (AUC) lorsque la fonction rénale et/ou la fonction hépatique sont modifiées. Il n'existe pas de différences significatives dans les profils pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes. La pénétration tissulaire des oxazolidinones est particulièrement intéressante, plus particulièrement dans les poumons (415 % de la concentration plasmatique du linézolide et 590 % de la concentration plasmatique du tédizolide), le muscle (94 %), le liquide cérébrospinal (71 %), l'os (60 %) et le liquide péritonéal (61 %) [63, 64].

## Métabolisme et élimination

Le linézolide est métabolisé par oxydation non enzymatique du noyau morpholine et donne deux métabolites inactifs de l'acide

carboxylique. Sa principale voie d'élimination est la voie urinaire (85 %) [59]. La clairance rénale est inférieure à la clairance de la créatinine, laissant supposer qu'il existe une réabsorption tubulaire du produit. La demi-vie d'élimination est d'environ cinq heures. Le taux de substance active retrouvée dans les fèces est compris entre 5,3 et 10,9 % de la dose administrée par voie orale [64]. Des concentrations fécales de linézolide non négligeables sont obtenues (7,1± 2,6 mg/kg de selles) chez des volontaires sains après quatre jours de traitement per os [65]. Les données sur la concentration fécale après administration du linézolide par voie injectable sont rares. Une étude ne retrouve pas de substance active dans les fèces [59]. Contrairement au linézolide, le tédizolide est principalement éliminé par le foie sous forme inactive et seulement 18 % de forme inchangée est éliminé dans les urines [60].

Le linézolide et le tédizolide n'interfèrent pas avec le cytochrome P450. En revanche, ils inhibent de manière compétitive la monoamine-oxydase A.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de ces deux molécules [66]. En cas de dialyse, il faut administrer le linézolide après la séance et la pharmacocinétique du tédizolide n'est pas modifiée par la dialyse [67].

# ■ Contre-indications et effets indésirables

## Contre-indications

Les oxazolidinones sont contre-indiquées chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou à l'un de ses excipients, chez les patients traités par IMAO A ou B ou ayant reçu l'un de ces produits dans les deux semaines précédentes, chez les patients traités par l'un des médicaments suivants : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT1, sérotoninergiques, sympathomimétiques, vasopresseurs, médicaments dopaminergiques. Le linézolide ne doit pas être administré pendant la grossesse et l'allaitement doit être interrompu avant et pendant le traitement par celui-ci.

Plusieurs études rapportent ces dernières années des interactions entre le linézolide et la rifampicine, la clarithromycine, la lévothyroxine et la warfarine [62]. Le mécanisme suggéré impliquerait la P-glycoprotéine.

## Effets indésirables

La tolérance des oxazolidinones est bonne. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés lors des essais cliniques comme des nausées, des vomissements, diarrhées ou des maux de tête qui sont facilement réversibles. En pratique clinique, les effets indésirables les plus importants sont la myélotoxicité et la neurotoxicité. D'autres effets indésirables ont été rapportés comme la cytolyse hépatique, l'acidose lactique et l'hypoglycémie, ils sont beaucoup plus rares [62]. En ce qui concerne le traitement de six jours de tédizolide, aucun cas d'acidose lactique ou hypoglycémie n'a été rapporté.

### Myélotoxicité

L'anémie, la thrombopénie et la leucopénie ont été rapportées dans de nombreuses études avec une incidence de moins de 1 % [62]. Ces effets indésirables hématologiques sont étroitement liés à la durée. La plupart des effets indésirables graves ont été observés pour des durées de traitement de plus de 15 jours et avec des fortes doses (1200 mg/j). Une surveillance étroite de la formule sanguine est donc recommandée pour les traitements se prolongeant plus de dix à 14 jours et d'arrêter le traitement en cas de développement ou d'aggravation d'une myélotoxicité, sauf si le traitement est absolument nécessaire (surveiller dans ce cas la myélosuppression de façon intensive). Ces effets indésirables sont réversibles après l'arrêt du traitement. La thrombopénie serait due à la destruction des plaquettes par un mécanisme auto-immun. L'anémie serait due à l'inhibition de la respiration mitochondriale. Dans les essais de phase III, il n'a pas été montré de différence significative au niveau de ces paramètres entre le tédizolide et le linézolide [3].

### Neurotoxicité

La neurotoxicité s'exprime par une neuropathie périphérique ou une neuropathie optique. Cette dernière nécessite l'arrêt immédiat et urgent du traitement et elle n'est pas systématiquement réversible.

Cette neurotoxicité est observée essentiellement après utilisation prolongée du linézolide (entre un à dix mois selon les cas) à faibles doses (600 mg/j). Néanmoins, des cas de vision trouble ont été rapportés lors de traitements inférieurs à 28 jours [62]. Le mécanisme n'est pas élucidé, mais un lien avec la toxicité mitochondriale serait évoqué.

En pratique pour la surveillance de cette toxicité, il est demandé d'informer le patient pour qu'il signale tout trouble visuel, tel qu'une modification de l'acuité visuelle, une modification de la vision des couleurs, une vision trouble ou une anomalie du champ visuel. Dans ce cas, une évaluation ophtalmologique est recommandée. Pour un traitement supérieur à 28 jours, il est recommandé de surveiller la fonction visuelle régulièrement.

En ce qui concerne le traitement de six jours de tédizolide, les incidences de neuropathie périphérique ou optique sont comparables à celles obtenues lors d'un traitement par le linézolide.

# ■ Indications thérapeutiques

Le linézolide est indiqué dans le traitement des pneumopathies nosocomiales et communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif. Il se prescrit à la posologie de 600 mg deux fois par jour par voie orale ou intraveineuse chez l'adulte de plus de 18 ans. En France, les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) ont été jugées insuffisantes pour pouvoir établir des recommandations posologiques. L'utilisation de cet antibiotique dans cette population n'est pas recommandée. Cependant, aux États-Unis, le linézolide est utilisé à la posologie de 600 mg/12 heures chez l'adolescent de plus de 12 ans et à la posologie de 10 mg/kg toutes les huit heures chez l'enfant de moins de 12 ans. Du fait d'une biodisponibilité excellente de la forme orale, cette forme galénique peut être prescrite d'emblée ou permettre un relais précoce. La prescription est hospitalière. La durée de traitement, en dehors de cas particuliers, ne doit pas excéder 28 jours.

Le tédizolide sous le nom commercial Sivextro® a été mis sur le marché en 2014 aux États-Unis et en mars 2015 en Europe uniquement dans les infections de la peau et des tissus mous. La posologie recommandée est de 200 mg administrés une fois par jour pendant six jours, par voie orale ou par voie intraveineuse chez les patients de 18 ans et plus.

## Infections pulmonaires

### Pneumopathies nosocomiales à *S. aureus* résistant à la méticilline

Le linézolide prend sa place dans le traitement des infections respiratoires à staphylocoque de l'adulte, notamment dans le cas de pneumopathies nosocomiales à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) y compris les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Dans les pneumopathies nosocomiales, son efficacité a été établie dans deux essais multicentriques randomisés en double insu chez des adultes. Les patients étaient traités avec soit du linézolide (600 mg/12 h) en intraveineuse, soit de la vancomycine (1 g/12 heures) en intraveineuse pendant sept à 21 jours. Ces deux molécules, associées à l'aztréonam dans l'hypothèse d'une infection mixte avec des bacilles à Gram négatif, ont montré une efficacité équivalente. Cependant, l'analyse

rétrospective des données mentionnées dans les études prospectives précédentes a montré que le linézolide avait une activité supérieure à la vancomycine dans le traitement des pneumonies nosocomiales à SARM [68]. Sa bonne efficacité dans le traitement des pneumonies à SARM peut être corrélée à la concentration importante de cette molécule dans l'épithélium pulmonaire [69]. Un nouvel essai en 2012 prospectif contrôlé randomisé multicentrique a comparé le linézolide (600 mg/12 heures) à la vancomycine (15 mg/kg/12 heures) chez des patients atteints de pneumopathies nosocomiales à SARM [70]. L'évolution clinique a été jugée dans une cohorte en perprotocole de 348 patients où 57,6 % des patients traités par linézolide ont atteint une guérison clinique comparés à 46,6 % des patients traités par la vancomycine ($p = 0{,}042$ ; IC 95 % : 0,5–21,6). Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité à 60 jours entre les deux groupes.

En pratique, les recommandations américaines et européennes laissent le choix entre la vancomycine et le linézolide dans le traitement des pneumopathies nosocomiales à SARM. Le choix étant à réaliser pour chaque patient en fonction de différents éléments : la toxicité rénale de la vancomycine, l'absence de nécessité d'adaptation de posologie du linézolide à la fonction rénale ou une souche de SARM ayant des CMI plus élevées à la vancomycine [71].

### Infections chez les patients atteints de mucoviscidose

La littérature scientifique ne fournit pas d'études cliniques randomisées sur l'activité du linézolide dans le traitement des infections à SARM chez le patient atteint de mucoviscidose. Deux cas cliniques portant sur deux patients adultes atteints par la mucoviscidose font état d'une amélioration des symptômes associée d'une éradication du SARM dans les crachats [72, 73]. Une étude rétrospective française rapporte 22 prescriptions de linézolide chez six patients atteints par la mucoviscidose [74]. Dans 12 cas, une amélioration clinique était évoquée, dans huit cas, les renseignements étaient imprécis et dans deux cas, une aggravation conduisait à l'arrêt du traitement en raison d'infections mixtes à *S. aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. La conférence de consensus française inclut le linézolide dans l'arsenal thérapeutique antistaphylococcique et souligne son intérêt comme alternative thérapeutique dans le traitement des exacerbations à SARM et, éventuellement dans la prophylaxie secondaire des infections à *S. aureus* (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_court.pdf). Des études cliniques sont nécessaires afin de confirmer l'efficacité du linézolide dans cette indication. De plus des souches de SARM résistantes au linézolide ont été rapportées chez des patients atteints de mucoviscidose ; même si le taux de résistance reste faible, inférieure à 1 % [75–78].

### Tuberculose

Le linézolide et d'autres oxazolidinones en cours de développement (sutézolide et AZD5847) sont actifs sur toutes les souches de *M. tuberculosis*, quels que soient leurs mécanismes de résistance [5]. Des études cliniques avec un nombre limité de patients confirment que le linézolide a un grand potentiel pour traiter les tuberculoses multirésistantes (MDR) ou ultrarésistantes (XDR). Une méta-analyse récente conduite sur 23 études dans 14 pays différents a montré que le traitement des tuberculoses MDR ou XDR par le linézolide associé à d'autres antituberculeux avait un taux moyen de succès de 77,4 % [79]. Cependant, dans ces études, de nombreux effets indésirables comme la neuropathie périphérique ou la myélosuppression ont été rapportés, pouvant limiter à long terme l'utilisation du linézolide. La tolérance semble meilleure pour des posologies plus faibles (300 mg/j ou 600 mg/j) que la posologie habituelle de 1200 mg/j, pour une efficacité identique [80, 81]. Il est à noter que l'utilisation de faibles doses peut favoriser l'émergence de souches résistantes au linézolide. Quatre patients sur 38 (11 %) ont acquis une souche résistante au linézolide au cours du traitement dont trois recevaient 300 mg/j de linézolide [82].

## Infection de la peau et des tissus mous

Les infections cutanées constituent la deuxième indication du linézolide et la seule indication du tédizolide. Dans l'étude multicentrique, randomisée, en double insu de Stevens, le linézolide a été comparé à l'oxacilline. Les patients recevaient soit du linézolide (600 mg/12 heures par intraveineuse), soit de l'oxacilline (2 g/6 heures par intraveineuse). Secondairement, un relais par la voie orale avec la même molécule était proposé dans les deux bras de traitement. Que ce soit en intention de traiter ou en perprotocole, l'efficacité clinique, microbiologique et la tolérance du linézolide ont été identiques à celle de l'oxacilline [83]. Il a été aussi comparé à la vancomycine dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM. Il s'est montré plus efficace que la vancomycine pour une même tolérance [84]. De plus son utilisation réduit la durée d'administration par voie intraveineuse et donc la durée d'hospitalisation de ces patients. Enfin, au cours d'infections cutanées à bactéries aérobies et anaérobies (Pasteurelles, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*) après morsures d'animaux, le linézolide a montré une efficacité comparable à celle des macrolides [85]. Il peut donc être proposé après documentation bactériologique.

Deux essais de phase III ont montré la non-infériorité d'une dose journalière de 200 mg de tédizolide pendant six à dix jours versus 600 mg/12 heures de linézolide pour le traitement des infections de la peau et tissus mous [3].

## Infections osseuses

La bonne pénétration du linézolide dans l'os et sa biodisponibilité par voie orale font du linézolide une alternative thérapeutique, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le traitement des infections osseuses [86, 87]. Cependant, il n'existe pas dans la littérature d'études cliniques randomisées permettant d'avoir une idée de son efficacité. De plus dans les traitements des infections osseuses, il est nécessaire d'avoir un traitement prolongé impliquant une surveillance très attentive des effets indésirables [86]. De façon intéressante, il a été montré que l'association du linézolide avec la rifampicine prévenait l'apparition d'une anémie en comparaison avec le linézolide seul ou en association avec un autre traitement (9,3 versus 44 et 52 %), mais que cette association n'avait aucun effet sur l'apparition de la thrombopénie [88]. En pratique, la prise en charge des infections osseuses doit rester spécialisée avec un suivi particulièrement attentif.

Le linézolide semble pouvoir être utilisé avec succès au cours de l'infection du pied chez le patient diabétique. Il a été comparé à l'association ampicilline-sulbactam ou amoxicilline-acide clavulanique au cours d'une étude multicentrique randomisée montrant un taux de guérison supérieur dans le groupe linézolide chez les patients avec un ulcère [89]. De plus, le linézolide a une activité équivalente à celle de la vancomycine dans le traitement d'infection à SARM chez le patient diabétique [90]. Comme dans les infections cutanées l'administration de linézolide réduit la durée d'hospitalisation des patients atteints d'infection du pied diabétique [91].

## Autres utilisations

L'efficacité du linézolide dans le traitement des infections à bactéries à Gram positif multirésistantes a été démontrée, notamment pour les infections à entérocoque résistant à la vancomycine [92]. Il a permis de traiter avec succès plusieurs cas d'infections à entérocoques résistants à la vancomycine mais des échecs ont également été rapportés [93]. Le tédizolide a montré une meilleure activité in vitro que le linézolide sur les entérocoques résistants à la vancomycine, ce qui le place comme une alternative.

Le linézolide a une bonne diffusion dans l'urine (40 %) mais sa concentration diminue très rapidement lors de dysfonctionnement rénal. Dans ce dernier cas, le linézolide peut être administré par irrigation de la vessie [94].

Le linézolide a une bonne diffusion dans le système nerveux central (environ 70 %), il a été utilisé avec succès en monothérapie dans des infections du système nerveux central à entérocoques

résistants à la vancomycine et à SARM [95]. Par ailleurs la Fédération européenne de neurochirurgie place le linézolide dans leur arsenal thérapeutique.

Le linézolide, comme la clindamycine, aurait un effet antitoxinique propre. Il a été montré in vitro que des concentrations subinhibitrices de linézolide diminuaient de façon dose-dépendante la sécrétion des exotoxines de *S. aureus* [96]. Dans un modèle de pneumopathie à SARM sécrétant la leucocidine de Panton et Valentine (PVL) chez le rat, l'administration de linézolide a montré une diminution des concentrations bactériennes et des concentrations en PVL dans le poumon ainsi qu'une diminution des lésions histologiques pulmonaires [97].

## ■ Linézolide et microbiote intestinal

### Impact du linézolide sur le microbiote intestinal

Dans la littérature, l'effet du linézolide sur le microbiote intestinal a été évalué dans une étude chez l'homme sain et chez l'animal.

Lode et al. ont étudié l'impact écologique du linézolide à la dose de 600 mg/12 heures par voie orale chez 12 volontaires sains [65]. Au cours du traitement par le linézolide, dans le microbiote aérobie, les entérocoques disparaissent tandis que la concentration de *Klebsiella* sp. est augmentée. Dans le microbiote anaérobie, les concentrations des genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* et *Bacteroides* sont nettement diminuées. Aucune donnée n'est disponible chez des patients hospitalisés traités par le linézolide.

Ces deux études chez le volontaire sain et l'animal montrent que l'administration d'un traitement par le linézolide par voie orale pourrait modifier le microbiote anaérobie, diminuer l'effet de barrière et faciliter l'implantation de souches exogènes. Les manifestations cliniques induites par la disparition de l'effet de barrière sous l'administration des antibiotiques sont les diarrhées dont une proportion significative est reliée à une colonisation par *C. difficile*. Dans les études de phase III, seulement 0,2 % de patients (4/4047) traités par le linézolide ont développé une complication associée à *C. difficile* dont un seul cas de colite pseudomembraneuse [98]. Le cadazolide, en cours de développement, semble être une molécule prometteuse pour le traitement des infections à *C. difficile* [10].

### Sélection des souches résistantes au linézolide au sein du microbiote intestinal

La résistance au linézolide est le plus souvent associée à des mutations dans l'ARNr 23S. Dans le laboratoire des auteurs, ces derniers ont modélisé l'émergence de la résistance au linézolide chez l'espèce *E. faecalis* et le comportement des souches résistantes au sein de l'écosystème intestinal dans un modèle animal [30]. Ils ont montré que l'émergence, la concentration et la persistance des mutants résistants au linézolide dépendaient de la dose administrée. Chez 28 patients traités par le linézolide, l'émergence de la résistance dans les microbiotes a été suivie. Les auteurs ont mis en évidence l'émergence d'entérocoques résistants au linézolide chez quatre patients (14,3 %) uniquement dans le microbiote intestinal entre sept et 28 jours de traitement [99].

Récemment, il a été montré que la résistance au linézolide pouvait être due à la présence du gène *cfr* localisé sur des plasmides qui peuvent transférer horizontalement entre staphylocoques [98]. Pour l'instant, aucune donnée n'est disponible sur les risques de la diffusion du gène *cfr* dans le microbiote intestinal.

## ■ Conclusion

Les oxazolidinones sont de nouvelles entités thérapeutiques dans le domaine des agents anti-infectieux. Aujourd'hui, en France, seul le linézolide est commercialisé. Il renforce la gamme des antibiotiques disponibles, notamment pour le traitement des infections dues aux bactéries à Gram positif multirésistantes (SARM ou entérocoques résistants à la vancomycine). La biodisponibilité de sa forme orale en rend sa prescription facile. Si ses indications princeps sont limitées (infections pulmonaires et compliquées de la peau et des tissus mous), diverses publications font état de son efficacité dans d'autres situations cliniques telles des infections osseuses ou infections à mycobactéries. Des études plus complètes devraient permettre de confirmer l'intérêt de ces indications. Dès la commercialisation de cet antibiotique aux États-Unis et dans quelques pays européens, des souches résistantes chez les entérocoques et les staphylocoques ont été isolées mais elles restent peu nombreuses. Actuellement, aucune association synergique ne permet de prévenir la sélection de populations résistantes au linézolide. Il convient donc de l'utiliser à bon escient. Cette famille s'agrandit avec l'arrivée sur le marché du tédizolide qui a montré une activité intéressante sur les souches d'entérocoques et de staphylocoques résistantes au linézolide par acquisition du gène *cfr* [2].

> *Points essentiels*
>
> - La classe des oxazolidinones est représentée en France par le linézolide et très prochainement le tédizolide.
> - Le spectre d'action des oxazolidinones comprend principalement les bactéries à Gram positif aérobies, notamment les cocci à Gram positif multirésistants (SARM, entérocoques résistants à la vancomycine).
> - Les indications du linézolide sont restreintes : infections de la peau et tissu mou et pneumopathie mais son efficacité a été montrée dans d'autres infections comme la tuberculose et les infections osseuses.
> - Du point de vue pharmacocinétique, les deux molécules ont une excellente biodisponibilité permettant un relais rapide par voie orale et une bonne diffusion tissulaire.
> - Lors de traitement long, une surveillance des effets indésirables (myélotoxicité et neuropathies) est à réaliser.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## ■ Références

[1] Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 2011;**1241**:48–70.

[2] Rybak JM, Roberts K. Tedizolid phosphate: a next-generation oxazolidinone. *Infect Dis Ther* 2015;**24**:1–14.

[3] Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S, Schweizer F, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs* 2015;**75**:253–70.

[4] Werngren J, Wijkander M, Perskvist N, Balasubramanian V, Sambandamurthy VK, Rodrigues C, et al. In vitro activity of AZD5847 against geographically diverse clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:4222–3.

[5] Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PloS One* 2014;**9**:e94462.

[6] Zhu T, Friedrich SO, Diacon A, Wallis RS. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the bactericidal activities of sutezolid (PNU-100480) and its major metabolite against intracellular *Mycobacterium tuberculosis* in ex vivo whole-blood cultures of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:3306–11.

[7] Baldoni D, Gutierrez M, Timmer W, Dingemanse J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *J Antimicrob Chemother* 2014;**69**:706–14.

[8] Locher HH, Caspers P, Bruyère T, Schroeder S, Pfaff P, Knezevic A, et al. Investigations of the mode of action and resistance development of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:901–8.

[9] Locher HH, Seiler P, Chen X, Schroeder S, Pfaff P, Enderlin M, et al. In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:892–900.

[10] Louie T, Nord CE, Talbot GH, Wilcox M, Gerding DN, Buitrago M, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase 2 study evaluating the novel antibiotic cadazolid in patients with *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:6266–73.

[11] Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:603–12.

[12] Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:13339–44.

[13] Aoki H, Ke L, Poppe SM, Poel TJ, Weaver EA, Gadwood RC, et al. Oxazolidinone antibiotics target the P site on *Escherichia coli* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1080–5.

[14] Zurenko G, Bien P, Bensaci M, Patel HN, Thorne G. Use of linezolid susceptibility test results as a surrogate for the susceptibility of Gram-positive pathogens to tedizolid, a novel oxazolidinone. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;**13**:46.

[15] Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2016;**71**:152–5.

[16] Schaadt R, Sweeney D, Shinabarger D, Zurenko G. In vitro activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;**53**:3236–9.

[17] Prokocimer P, Bien P, Deanda C, Pillar CM, Bartizal K. In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:4608–13.

[18] Yum JH, Choi SH, Yong D, Chong Y, Im WB, Rhee DK, et al. Comparative in vitro activities of torezolid (DA-7157) against clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:5381–6.

[19] Sahm DF, Deane J, Bien PA, Locke JB, Zuill DE, Shaw KJ, et al. Results of the surveillance of Tedizolid activity and resistance program: in vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;**81**:112–8.

[20] Chen KH, Huang YT, Liao CH, Sheng WH, Hsueh PR. In vitro activities of tedizolid and linezolid against Gram-positive cocci associated with acute bacterial skin and skin structure infections and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:6262–5.

[21] Bourgeois-Nicolaos N, Piriou O, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Linezolid: antibacterial activity, clinical efficacy and resistance. *Ann Biol Clin* 2006;**64**:549–64.

[22] Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Rendon A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Velazquez-Moreno VM, et al. In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3170–2.

[23] Caspers P, Pfaff P, Locher HH, Ritz D. Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Switzerland. Analysis of cadazolid and linezolid resistance mechanisms in *Clostridium difficile* by whole genome sequencing. Program/Abstr Addendum 55th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 2015: C570.

[24] Molina-Torres CA, Barba-Marines A, Valles-Guerra O, Ocampo-Candiani J, Cavazos-Rocha N, Pucci MJ, et al. Intracellular activity of tedizolid phosphate and ACH-702 versus *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;**13**:13.

[25] Zhao W, Jiang Y, Bao P, Li Y, Tang L, Zhou Y, et al. Evaluation of the in vitro efficacy of novel oxazolidinone analogues against nontuberculous mycobacteria. *Jpn J Infect Dis* 2015;**68**:520–2.

[26] Schumacher A, Trittler R, Bohnert JA, Kümmerer K, Pagès JM, Kern WV. Intracellular accumulation of linezolid in *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* and *Enterobacter aerogenes*: role of enhanced efflux pump activity and inactivation. *J Antimicrob Chemother* 2007;**59**:1261–4.

[27] Brown SD, Traczewski MM. Comparative in vitro antimicrobial activities of torezolid (TR-700), the active moiety of a new oxazolidinone, torezolid phosphate (TR-701), determination of tentative disk diffusion interpretive criteria, and quality control ranges. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:2063–9.

[28] Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics. *Clin Infect Dis* 2014;**58**:S35–42.

[29] Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother* 2014;**17**:1–12.

[30] Bourgeois-Nicolaos N, Massias L, Couson B, Butel MJ, Andremont A, Doucet-Populaire F. Dose dependence of emergence of resistance to linezolid in *Enterococcus faecalis* in vivo. *J Infect Dis* 2007;**195**:1480–8.

[31] Lobritz M, Hutton-Thomas R, Marshall S, Rice LB. Recombination proficiency influences frequency and locus of mutational resistance to linezolid in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:3318–20.

[32] Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:5337–43.

[33] Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar CM, et al. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:4442–7.

[34] Locke JB, Morales G, Hilgers M, Rahawi S, José Picazo J. Elevated linezolid resistance in clinical cfr-positive *Staphylococcus aureus* isolates is associated with co-occurring mutations in ribosomal protein L3. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:5352–5.

[35] Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, Pankey G, Jones RN, Farrell DJ, et al. Detection of a new *cfr*-like gene, *cfr(B)*, in *Enterococcus faecium* isolates recovered from human specimens in the United States as part of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:6256–61.

[36] Mendes RE, Deshpande LM, Costello AJ, Farrell DJ. Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:4656–61.

[37] Kaminska KH, Purta E, Hansen LH, Bujnicki JM, Vester B, Long KS. Insights into the structure, function and evolution of the radical-SAM 23S rRNA methyltransferase Cfr that confers antibiotic resistance in bacteria. *Nucleic Acids Res* 2010;**38**:1652–63.

[38] Atkinson GC, Hansen LH, Tenson T, Rasmussen A, Kirpekar F, Vester B. Distinction between the Cfr methyltransferase conferring antibiotic resistance and the housekeeping RlmN methyltransferase. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:4019–26.

[39] LaMarre JM, Locke JB, Shaw KJ, Mankin AS. Low fitness cost of the multidrug resistance gene *cfr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;**55**:3714–9.

[40] Schwarz S, Werckenthin C, Kehrenberg C. Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:2530–3.

[41] Toh SM, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007;**64**:1506–14.

[42] Arias CA, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castañeda E, et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the *cfr* gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:892–6.

[43] Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:4–11.

[44] Locke JB, Rahawi S, Lamarre J, Mankin AS, Shaw KJ. Genetic environment and stability of *cfr* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CM05. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:332–40.

[45] Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfr* in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:1697–706.

[46] Marín M, Martín A, Alcalá L, Cercenado E, Iglesias C, Reigadas E, et al. *Clostridium difficile* isolates with high linezolid MICs harbor the multiresistance gene *cfr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:586–9.

[47] Hansen LH, Planellas MH, Long KS, Vester B. The order Bacillales hosts functional homologs of the worrisome *cfr* antibiotic resistance gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:3563–7.

[48] Floyd JL, Smith KP, Kumar SH, Floyd JT, Varela MF. LmrS is a multidrug efflux pump of the major facilitator superfamily from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;**54**:5406–12.

[49] Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:2182–90.

[50] Cai J, Wang Y, Schwarz S, Lv H, Li Y, Liao K, et al. Enterococcal isolates carrying the novel oxazolidinone resistance gene *optrA* from hospitals in Zhejiang, Guangdong, and Henan, China, 2010-2014. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**:1095.

[51] Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Ross JE, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of linezolid as assessed through the 2013 LEADER surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;**81**:283–9.

[52] Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Update on linezolid in vitro activity through the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program, 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;**59**:2454–7.

[53] Karavasilis V, Zarkotou O, Panopoulou M, Kachrimanidou M, Themeli-Digalaki K, Stylianakis A, et al. Wide dissemination of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in Greece is associated with a linezolid-dependent ST22 clone. *J Antimicrob Chemother* 2015;**70**:1625–9.

[54] O'Connor C, Powell J, Finnegan C, O'Gorman A, Barrett S, Hopkins KL, et al. Incidence, management and outcomes of the first *cfr*-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* outbreak in a tertiary referral centre in the Republic of Ireland. *J Hosp Infect* 2015;**90**:316–21.

[55] Grare M, Riu B, Laurent F, Archambaud M, Conil JM, Ouhammou K, et al. Résistance au linézolide par mutation T2504A chez *Staphylococcus epidermidis* au CHU de Toulouse. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;**32**:A330.

[56] Decousser JW, Desroches M, Bourgeois-Nicolaos N, Potier J, Jehl F, Lina G, et al. Susceptibility trends including emergence of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;**46**:622–30.

[57] Mihaila L, Defrance G, Levesque E, Ichai P, Garnier F, Derouin V, et al. A dual outbreak of bloodstream infections with linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus pettenkoferi* in a liver Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* 2012;**40**:472–4.

[58] Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother* 2011;**66**, iv7–15.

[59] MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;**51**, ii17–25.

[60] Flanagan SD, Bien PA, Muñoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy* 2014;**34**:240–50.

[61] Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin HJ, Locke JB, Bartizal K, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2014;**42**:1275–84.

[62] Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;**1**:1849–59.

[63] Dutronc H, Bocquentin F, Galpérine T, Lafarie-Castet S, Dupon M. Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. *Med Mal Infect* 2005;**35**:427–34.

[64] Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2001;**29**:1136–45.

[65] Lode H, Von der Höh N, Ziege S, Borner K, Nord CE. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2001;**33**:899–903.

[66] Flanagan S, Minassian SL, Morris D, Ponnuraj R, Marbury TC, Alcorn HW, et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:6471–6.

[67] Villa G, Cassetta MI, Tofani L, Valente S, Chelazzi C, Falsini S, et al. Linezolid extracorporeal removal during haemodialysis with high cut-off membrane in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2015;**46**:465–8.

[68] Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;**124**:1789–97.

[69] Boselli E, Breilh D, Caillault-Sergent A, Djabarouti S, Guillaume C, Xuereb F, et al. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:1207–10.

[70] Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:621–9.

[71] Valour F, Chebib N, Gillet Y, Reix P, Laurent F, Chidiac C, et al. *Staphylococcus aureus* broncho-pulmonary infections. *Rev Pneumol Clin* 2013;**69**:368–82.

[72] Serisier DJ, Jones G, Carroll M. Eradication of pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in cystic fibrosis with linezolid. *J Cyst Fibros* 2004;**3**:61.

[73] Ferrin M, Zuckerman JB, Meagher A, Blumberg EA. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulmonary infection with linezolid in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;**33**:221–3.

[74] Betton D, Gairard-Dory AC, Kessler R, Jehl F, Rosner V, Weitzenblum E, et al. Use of linezolid for the treatment of lung infections in adults with cystic fibrosis. *Rev Pneumol Clin* 2006;**62**:374–8.

[75] Román F, Roldán C, Trincado P, Ballesteros C, Carazo C, Vindel A. Detection of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* with 23S rRNA and novel L4 riboprotein mutations in a cystic fibrosis patient in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:2428–9.

[76] Tazi A, Chapron J, Touak G, Longo M, Hubert D, Collobert G, et al. Rapid emergence of resistance to linezolid and mutator phenotypes in *Staphylococcus aureus* isolates from an adult cystic fibrosis patient. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;**57**:5186–8.

[77] Yu D, Stach LM, Newland JG. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;**4**:e163–5.

[78] López-Hernández I, Delgado Valverde M, Batista Díaz N, Pascual A. First report of linezolid dependence in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**:650.

[79] Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;**15**:41–58.

[80] Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;**367**:1508–18.

[81] Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:1503–7.

[82] Lee M, Song T, Kim Y, Jeong I, Cho SN, Barry CE. Linezolid for XDR-TB — final study outcomes. *N Engl J Med* 2015;**373**:290–1.

[83] Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**: 3408–13.

[84] Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**: 2260–6.

[85] Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:1469–74.

[86] Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**29**:233–9.

[87] Morata L, Senneville E, Bernard L, Nguyen S, Buzelé R, Druon J, et al. A retrospective review of the clinical experience of linezolid with or without rifampicin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Infect Dis Ther* 2014;**3**:235–43.

[88] Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loïez C, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**:2224–30.
[89] Lipsky BA, Itani K, Norden C, Linezolid diabetic foot infections study group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:17–24.
[90] Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD009061.
[91] Young MJ, Hodges G, McCardle JE. Cost avoidance using linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a specialist diabetes foot clinic. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**: 2974–5.
[92] Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2015;**49**:69–85.
[93] O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015;**8**:217–30.
[94] Hill DM, Wood GC, Hickerson WL. Linezolid bladder irrigation as adjunctive treatment for a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* catheter-associated urinary tract infection. *Ann Pharmacother* 2015;**49**:250–3.
[95] Martín-Gandul C, Mayorga-Buiza MJ, Castillo-Ojeda E, Gómez-Gómez MJ, Rivero-Garvía M, Gil-Navarro MV, et al. Sequential antimicrobial treatment with linezolid for neurosurgical infections: efficacy, safety and cost study. *Acta Neurochir* 2016;**158**: 1837–43.
[96] Otto MP, Martin E, Badiou C, Lebrun S, Bes M, Vandenesch F, et al. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:1524–32.
[97] Croisier-Bertin D, Hayez D, Da Silva S, Labrousse D, Biek D, Badiou C, et al. In vivo efficacy of ceftaroline fosamil in a methicillin-resistant panton-valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* rabbit pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:1855–61.
[98] Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1824–31.
[99] Bourgeois-Nicolaos N, Nguyen TT, Defrance G, Massias L, Alavoine L, Lefort A, et al. The emergence of linezolid resistance among enterococci in intestinal microbiota of treated patients is unrelated to individual pharmacokinetic characteristics. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;**58**:2681–7.

## Pour en savoir plus

Richards GA, Brink AJ. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care* 2014;**18**:525.
Lodise TP, Drusano GL. Use pharmacokinetic/pharmacodynamic systems analyses to inform dose selection tedizolid phosphate. *Clin Infect Dis* 2014;**58**(Suppl. 1) S28–34.
www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/sivextro/sivextro_pi.pdf.
Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother* 2013;**47**:543–60.

N. Bourgeois-Nicolaos (nadege.bourgeois@aphp.fr).
C. Rouard.
F. Doucet-Populaire.
Service de bactériologie et d'hygiène, AP–HP, Hôpital Antoine-Béclère, Hôpitaux universitaires Paris Sud, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex, France.
Unité bactéries pathogènes et santé, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, 5, rue Jean-Baptiste-Clément, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bourgeois-Nicolaos N, Rouard C, Doucet-Populaire F. Oxazolidinones. EMC - Maladies infectieuses 2017;14(1):1-13 [Article 8-005-A-15].